

**Synthese des indolfreien tricyclischen
Ringgerüsts der Ajmalin-Sarpagin-Alkaloide
vom 8-Azatricyclo [5.3.1.0^{3,8}] undecan-Typ**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.**

**vorgelegt von
Klaus Langer
aus Borna**

1979

**Synthese des indolfreien tricyclischen
Ringgerüsts der Ajmalin-Sarpagin-Alkaloide
vom 8-Azatricyclo [5.3.1.0^{3,8}] undecan-Typ**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.**



**vorgelegt von
Klaus Langer
aus Borna**

1979

Dekan: Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit: Professor Dr.W.Schneider
Referent: Professor Dr.W.Schneider
Korreferent: Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

13. Dez. 1979



Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider,
möchte ich für die Aufnahme in seinen
Arbeitskreis sowie für die wertvollen
Anregungen und für die großzügige
Unterstützung bei der Durchführung
dieser Arbeit danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543108_0025

A	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B	ALLGEMEINER TEIL	19
1.	Aufbau des tricyclischen Systems <u>1</u> über die β-Ketoester <u>11</u> und <u>12</u>	19
1.1.	Darstellung des 9-Benzyl-2-oxo-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylesters (<u>11</u>) und des 9-Benzoyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan- 3-carbonsäureethylesters (<u>12</u>)	19
1.1.1.	Darstellung von 6-Formyl-pyridin-2-carbonsäure- ethylester (<u>5</u>).....	20
1.1.2.	Umsetzung von <u>5</u> mit Malonsäuremonoethylester zu 6-Ethoxycarbonyl-pyridin-2-acrylsäureethyl- ester (<u>6b</u>)	22
1.1.3.	Hydrierung von <u>6b</u> zum 6-Ethoxycarbonyl-piperi- din-2-propionsäureethylester (<u>7</u>)	23
1.1.4.	Alkylierung bzw. Acylierung von <u>7</u> zu 1-Benzyl- bzw. 1-Benzoyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2- propionsäureethylester (<u>8</u>) bzw. (<u>9</u>)	25
1.1.5.	Isolierung der Isomeren cis- <u>8</u> und trans- <u>8</u> aus dem Gemisch des Diesters <u>8</u>	26
1.1.6.	DIECKMANN-Ringschluß von <u>8</u> bzw. <u>9</u> zu 9-Benzyl- 2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure- ethylester (<u>11</u>) bzw. 9-Benzoyl-2-oxo-9-azabi- cyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (<u>12</u>)	31
1.1.7.	Zuordnung der dargestellten β-Ketoester <u>11</u> bzw. <u>12</u> zur Keto- bzw. Enolform	32
1.1.7.1.	Eisen(III)-chlorid-Reaktion	32
1.1.7.2.	IR-spektroskopische Befunde	32
1.1.7.3.	¹ H-NMR-spektroskopische Untersuchungen	35
1.1.8.	Zur Konfiguration und Konformation der β-Keto- ester <u>11</u> und <u>12</u>	37
1.2.	Weiterer Aufbau des tricyclischen Systems <u>1</u> aus den β-Ketoestern <u>11</u> und <u>12</u>	40
1.2.1.	Diskussion von Syntheseweg 1	40
1.2.2.	Diskussion von Syntheseweg 2	43
1.3.	Durchführung von Syntheseweg 1	46

1.3.1.	Debenzylierung von <u>11</u> zu 2-Oxo-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (<u>13</u>)	46
1.3.2.	N-Alkylierung von <u>13</u> zu 2-Oxo-3-ethoxycarbo- nyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-essigsäure- ethylester (<u>14</u>)	48
1.3.3.	Ringschlußversuch von <u>14</u> zum 2,10-Dioxo-8- azatricyclo[5.3.1.0 ^{3,8}]undecan-9- bzw. -1- carbonsäureethylester (<u>15A</u>) bzw. (<u>15B</u>)	50
1.4.	Durchführung von Syntheseweg 2	52
1.4.1.	Darstellung von 2-Oxo-9-benzyl-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-3-essigsäureethylester (<u>17</u>) aus <u>11</u>	52
1.5.	Reduktionsversuche an den β -Ketoestern <u>11</u> und <u>12</u>	56
1.5.1.	Darstellung von <u>22</u> und <u>23</u> aus dem β -Ketoester <u>12</u> und Reduktionsversuche dieser Verbindungen mit Lithium/Ammoniak	58
1.6.	Darstellung von <u>1</u> durch Cyclisierung von 9- (β -Bromethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (<u>31</u>)	62
1.6.1.	Decarboxylierung und Debenzylierung von <u>12</u> zu 9-Azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (<u>26</u>)	63
1.6.2.	Alkylierung von <u>26</u> zum 9-(β -Hydroxyethyl)-9- azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (<u>27</u>)	65
1.6.3.	Synthese von N-(β -Hydroxyethyl)-9-azabicyclo- [3.3.1]nonanon-(3) (<u>28</u>)	67
1.6.4.	Bromierung von <u>28</u> zu N-(β -Bromethyl)-9-aza- bicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (<u>29</u>)	70
1.6.5.	Ringschlußreaktion von <u>29</u> zum 9-Azatricyclo- [6.3.0.0 ^{4,9}]undecanon-(2) (<u>30</u>)	73
1.6.6.	Synthese des tricyclischen Systems <u>32</u> aus <u>27</u> .	75
1.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse des Ab- schnitts 1	78
2.	Aufbau des tricyclischen Systems <u>1</u> über das Norgranatanderivat <u>43</u>	79

2.1.	Versuche zur Synthese von 9-p-Toluolsulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,3-dinitril (<u>43</u>) ...	79
2.1.1.	Synthese von Piperidin-cis-2,6-dimethanol (<u>36</u>)	81
2.1.2.	Alkylierung von <u>36</u> zu N-Benzyl-piperidin-cis-2,6-dimethanol (<u>37</u>)	85
2.1.3.	Überlegungen zum weiteren Syntheseverlauf	86
2.1.4.	Halogenierung von <u>36</u> zu cis-2,6-Bis-(chlor-methyl)-piperidin (<u>38</u>)	88
2.1.5.	Darstellung von cis-2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (<u>39</u>) aus <u>38</u>	89
2.1.6.	Acylierung von <u>35</u> zu 1-p-Toluolsulfonyl-piperidin-2,6-dicarbonssäuredimethylester (<u>40</u>)	90
2.1.7.	Reduktion von <u>40</u> zu 1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(hydroxymethyl)-piperidin (<u>41</u>)	93
2.1.8.	Halogenierung von <u>41</u> zu 1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(chlormethyl)-piperidin (<u>42</u>)	94
2.1.9.	Ringschlußversuch von <u>42</u> zu 9-p-Toluolsulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,3-dinitril (<u>43</u>)	95
3.	Aufbau des tricyclischen Systems <u>1</u> über die N-substituierten Norgranatanone-(3) <u>44-49</u>	97
3.1.	Versuche zur Kettenverlängerung am C-3 der Verbindungen <u>44-49</u> mit geeigneten Reagenzien	97
3.1.1.	Darstellung der N-substituierten Norgranatanone-(3) <u>44-49</u>	99
3.1.2.	COPE-Kondensation der Norgranatanone-(3) <u>44-49</u> mit Malonsäuredinitril	101
3.1.3.	Die Auswirkung sterischer Einflüsse auf das Reaktionsverhalten der Norgranatanone-(3) <u>44-49</u> mit Malonsäuredinitril	102
3.1.4.	Weitere Alkylierungsversuche an den Norgranatan-Derivaten <u>44-49</u>	109
3.2.	Aufbau des "Granatachinuclidin"-Systems <u>1</u> durch DIECKMANN-Ringschluß des Diesters <u>58</u> ...	112
3.2.1.	Darstellung von 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanon-(3) (<u>47</u>)	116

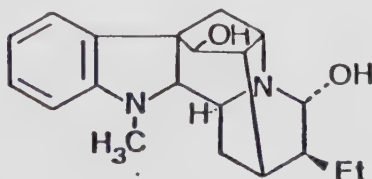
3.2.2.	Überlegungen zum weiteren Syntheseverlauf ...	116
3.2.3.	Reduktion von <u>47</u> zu 9-Benzyl-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-1-(<u>3a</u>) und -(<u>3b</u>) (<u>50</u> und <u>51</u>) ...	119
3.2.4.	Halogenierung von <u>50</u> zu 9-Benzyl-3a-chlor-9- azabicyclo[3.3.1]nonan (<u>54</u>)	120
3.2.5.	Darstellung von 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]- nonan-3-nitril (<u>55</u>) aus <u>54</u>)	124
3.2.6.	Umsetzung von <u>55</u> zu 9-Benzyl-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (<u>56</u>) ..	126
3.2.7.	Darstellung von 9-Methoxycarbonylmethyl-9- azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethyl- ester (<u>58</u>) aus <u>56</u>	126
3.2.8.	DIECKMANN-Ringschluß von <u>58</u> zu 8-Azatricyclo- [5.3.1.0 ^{3,8}]undecanon-(10) (<u>60</u>)	129
3.2.9.	Reduktion von <u>60</u> zu 8-Azatricyclo[5.3.1.0 ^{3,8}]- undecanol-(10) (<u>61</u>)	131
C	ZUSAMMENFASSUNG	133
D	EXPERIMENTELLER TEIL	137
1.	Allgemeine Hinweise	137
2.	Beschreibung der Versuche	138

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In den letzten Jahren wurden aus verschiedenen Pflanzen der Apocynaceen, vornehmlich aus Rauwolfia- und Vinca-Arten, zahlreiche Alkaloide isoliert, die als gemeinsames Strukturelement das tricyclische System 8-Azatricyclo-[5.3.1.0^{3,8}]undecan (1) enthalten¹⁻⁶).

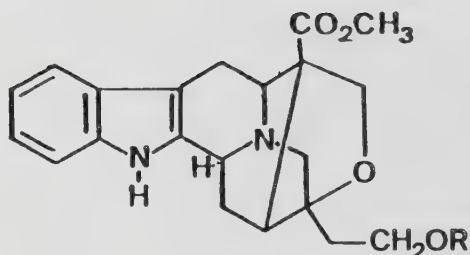


1

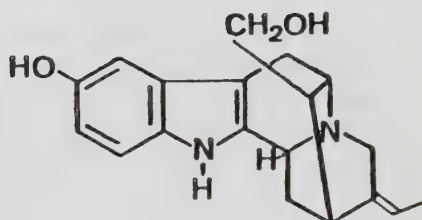


(26) Ajmalin

- 1) H.ACHENBACH und E.SCHALLER, Tetrahedron Lett. 1976, 351
- 2) J.NARANJO, M.PINAR, M.HESSE und H.SCHMID, Helv.Chim. Acta 55, 752 (1972)
- 3) M.HANAOKA, M.HESSE und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 53, 1723 (1970)
- 4) A.-M.MORFAUX, L.LE MEN-OLIVIER, J.LEVY und J.LE MEN, Tetrahedron Lett. 1973, 1939
- 5) M.HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, S.67, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964
- 6) M.HESSE, Indolalkaloide in Tabellen, S.122, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1968



Eburnaphyllin



Sarpagin

Diese Alkaloide, die durchweg zu den Indolalkaloiden gehören, lassen sich in Alkaloide vom Sarpagin-Typ und Alkaloide vom Ajmalin-Typ unterteilen. Bei letzteren ist das tricyclische Ringsystem 1 nochmals unter Knüpfung eines vierten Ringes verbrückt. Die Vielfalt der Indolalkaloide hinsichtlich ihrer Struktur ist in ihrer Biosynthese begründet. Die Muttersubstanz ist das Tryptophan (1)⁷⁾, das nach Decarboxylierung zu mannigfaltigen Kondensationsreaktionen fähig ist⁸⁾.

Eine der hierbei stattfindenden Verknüpfungen führt zum tricyclischen System 1. Die Entstehung dieser Verbindung, sowie die zusätzliche Schließung eines vierten Ringes bei den Alkaloiden der Ajmalingruppe, stellt demnach nur einen Spezialfall eines allgemeinen Biosyntheseschemas für Indolalkaloide dar⁹⁾.

7) E. LEETE, Chem. and Ind. 1960, 692

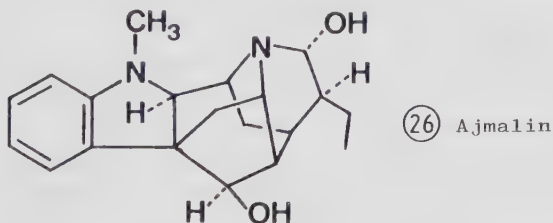
8) D. GRÖGER, in: K. MOTHES und H. R. SCHÜTTE, Biosynthese der Alkaloide, S. 459, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1969

9) A. I. SCOTT, Accounts Chem. Res. 3, 151 (1970)

Für das Ajmalin speziell schlagen VAN TAMELEN und OLIVER¹⁰⁾ einen umfassenden Biosyntheseplan vor (s. Schema 1, S. 4), ausgehend vom Tryptophan (①) bzw. Tryptamin und dem Monoterpen Secologanin (②)^{11, 12)}. Für den Schritt von ③ nach ④ ist das Vorhandensein der Tryptophan-Carboxylgruppe vorteilhaft, da über einen oxidativen Decarboxylierungsprozeß das Imoniumion ④ erzeugt wird, das die Voraussetzung für den nachfolgenden Ringschluß zu ⑤ bildet. Der nucleophile Angriff durch das C-Atom in der β -Position des Indolrings auf die Aldehydgruppe führt dann direkt zum gewünschten Sechsringsystem ⑥.

Indem die Autoren vom N-Methyltryptophan und einem geeigneten Precursor starteten, gelang es ihnen, die Ajmalin-Biosynthese auf chemischem Weg nachzuvollziehen¹⁰⁾.

Voraussetzung für die Durchführung dieser Synthese waren die Strukturaufklärung des Ajmalins durch WOODWARD¹³⁾ und ROBINSON¹⁴⁾ sowie die Festlegung der absoluten Konfiguration durch BARTLETT und Mitarb.¹⁵⁾:



10) E.E.VAN TAMELEN und L.K.OLIVER, Bioorg.Chem. 5, 309(1976)

11) A.R.BATTERSBY, R.S.KAPIL, J.A.MARTIN und L.MO, Chem. Commun. 1968, 133

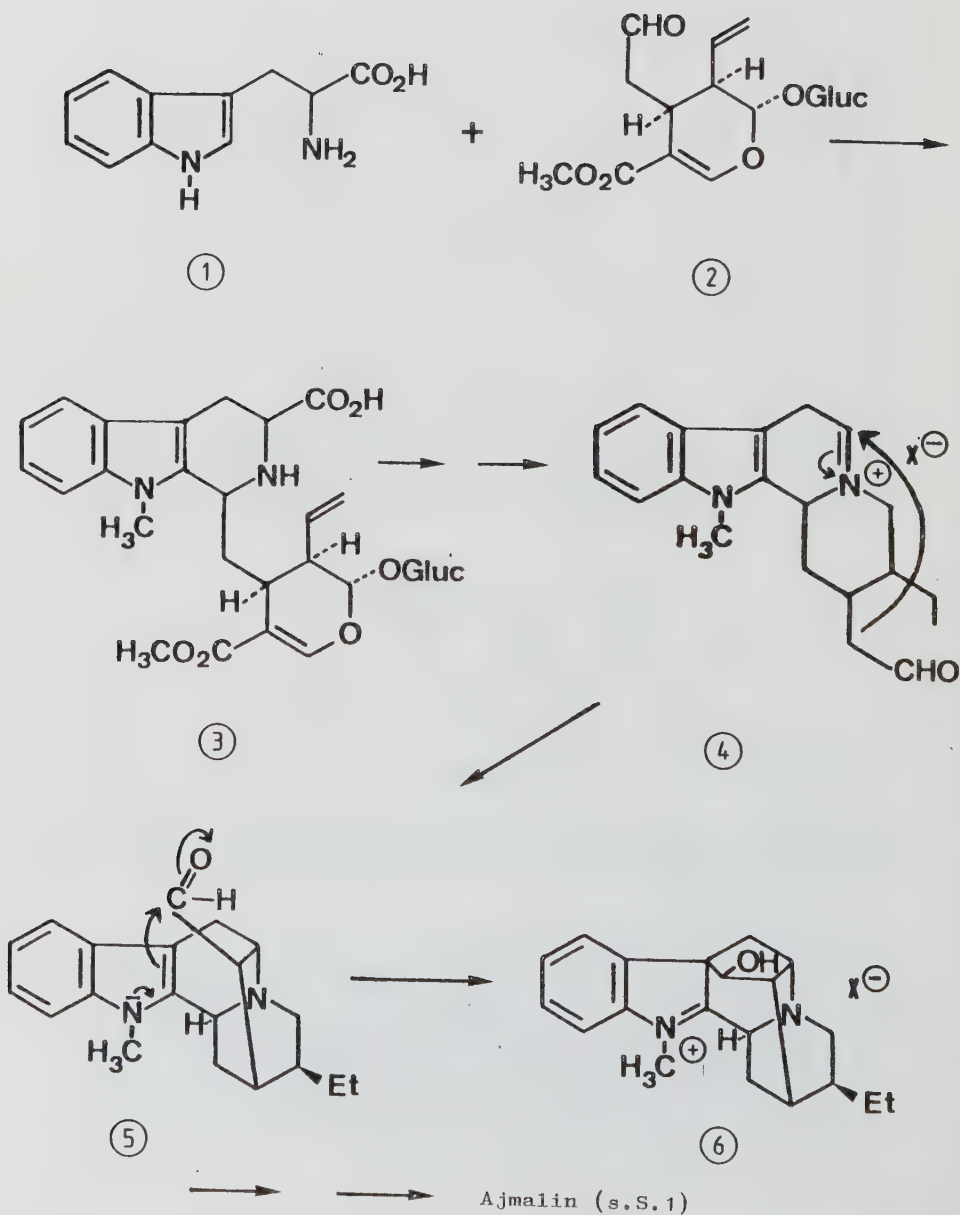
12) P.LOEW und D.ARIGONI, Chem.Comm. 1968, 137

13) R.B.WOODWARD, Angew.Chem. 68, 13(1956)

14) R.ROBINSON, Angew.Chem. 69, 40(1957)

15) M.F.BARTLETT, R.SKLAR, W.I.TAYLOR, E.SCHLITTLER, R.L.S.AMAI, P.BEAK, N.V.BRINGI und E.WENKERT, J.Am. Chem.Soc. 84, 622(1962)

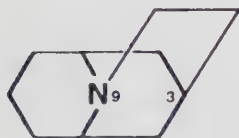
Schema 1:



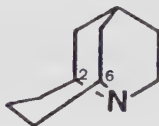
Die erste Totalsynthese des Ajmalins gelang 1967 MASAMUNE und Mitarb.¹⁶⁾.

MASHIMO und SATO¹⁷⁾ fanden später einen davon abweichenden Syntheseweg.

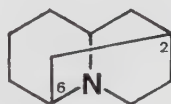
Das den genannten Alkaloiden gemeinsame tricyclische System 1 stellt ein durch eine Ethylenbrücke in 3,9-Stellung substituiertes Granatan 1a dar. In anderen Betrachtungsweisen kann man den Tricyclus auch als überbrücktes Chinuclidin 1b oder 2,6-methano-überbrücktes Chinolizidin 1c ansehen.



1a



1b



1c

Aus chemischer Sicht sind einige Ajmalinalkaloide wegen ihrer besonderen Struktureigenschaften interessant:

Sie besitzen im Chinuclidinringsystem als Besonderheit eine cyclische α -Aminocarbinolgruppierung^{18,19)}, die sich durch ungewöhnliche Stabilität auszeichnet bzw. aus sterischen Gründen offensichtlich nicht in saurem Milieu in eine Carbenium-Imonium-Struktur übergehen kann^{14,20)} sondern lediglich im Gleichgewicht mit der offenen Aldehydform steht:

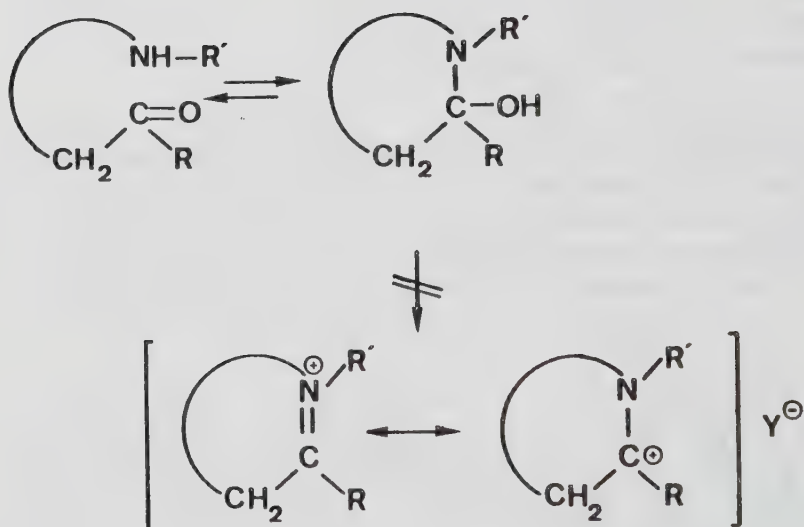
16) S.MASAMUNE, S.K.ANG, C.E.NAKATSUKA, S.K.SARKAR und Y.YASUNARI, J.Am.Chem.Soc. 89,2506(1967)

17) K.MASHIMO und Y.SATO, Tetrahedron Lett. 1969,905

18) H.BOCHOW, Dissertation, Freiburg 1975

19) H.BOCHOW und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 108,3475(1975)

20) A.HOFMANN und A.J.FREY, Helv.Chim.Acta 40,1866(1957)



Die Stabilität und Reaktivität der hier auftretenden besonderen Carbinolamin-Struktur wurde von unserem Arbeitskreis in Rahmen einer größeren Reihe^{18,19,21-23)} wiederholt an überbrückten Ringsystemen untersucht, in welchen, bedingt durch die Brückenkopfstellung des Stickstoffatoms, Enaminbildung (als mögliche Stabilisierungsreaktion) wegen der BREDT-Regel²⁴⁾ ausgeschlossen ist.

Neben dem chemischen und biogenetischen Interesse an den Alkaloiden der Ajmalin-Sarpagin-Gruppe und ihren Teilstrukturen wächst die Bedeutung dieser Naturstoffe auf Grund ihrer ausgeprägten pharmakologischen Wirkung.

21) G.MODJESCH, Dissertation, Freiburg 1973

22) F.SCHUMANN, Dissertation, Karlsruhe 1967

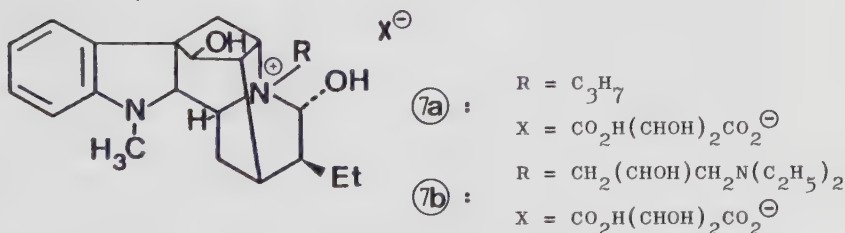
23) W.SCHNEIDER, F.SCHUMANN und G.MODJESCH, Pharmazie 25, 724(1970)

24) G.KÖBRICH, Angew.Chem. 85, 494(1973)

Das durch BENTHE²⁵⁾ und anderen experimentell untersuchte und durch KLEINSORGE²⁶⁾ in die Therapie unter dem Namen Gilurytmal[®] eingeführte Ajmalin zeigt gute Wirkung bei Herzrhythmusstörungen. Diese antifibrillatorische Wirksamkeit wird von verschiedenen Autoren bestätigt²⁷⁾.

Der steigenden Bedeutung entsprechend wurde das Ajmalin nun auch als Monographie in das Europäische Arzneibuch aufgenommen²⁸⁾. Ein gewisser Nachteil dieses Rauwolfiaalkaloids ist jedoch eine unsichere Wirkung bei oraler Anwendung und eine zu kurze Wirkungsdauer infolge der schnellen Elimination aus dem Kreislauf^{29,30)}.

Bestrebungen, die Therapie zu optimieren, führten zu synthetischen Abwandlungen, von denen das Bitartrat des N-Propyl-Ajmalins (**7a**) gut resorbiert wird³¹⁻³³⁾.



-
- 25) H.F.BENTHE, Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmakol.Exp. Pathol. 229,82(1956)
- 26) H.KLEINSORGE, Med.Klin.(Munich) 54,409(1959)
- 27) K.MOSER und A.LUJF, Arzneim.-Forsch. 16,850(1966)
- 28) Europäisches Arzneibuch Band III, S.177, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart, Govi-Verlag GMBH Frankfurt 1978
- 29) G.FORSTER und M.HOLZMANN, Schweiz.Med.Wochenschr. 97, 185 und 216(1967)
- 30) H.LORDICK, Med.Klin.(Munich) 57,1987(1962)
- 31) D.BÖTTCHER, P.NISSEN und D.HARMJANZ, Med.Klin.(Munich) 67,855(1972)
- 32) R.KOCH, Arzneim.-Forsch. 22,2079(1972)
- 33) R.WEGEHAUPT und W.HAGER, Dtsch.Med.Wochenschr. 95,938(1970)

Nach neueren klinischen Untersuchungen besitzt ^(7a), das als Neo-Gilurytmal[®] in die Therapie eingeführt wurde, auch bei oraler Gabe eine hohe antiarrhythmische Wirksamkeit, die etwa fünffach höher ist als die des Ajmalins^{31,34}). Im Tachmalcor[®] (^(7b)), dem 4-[3'-Diethylamino-2'-hydroxypropyl]-ajmalinhydrogentartrat, fanden FEMMER und Mitarb.^{35,36}) ein Präparat, das sich dem Ajmalin in seiner antiarrhythmischen Wirkung ebenfalls wesentlich überlegen zeigt³⁷).

Obwohl mit den β -Rezeptorenblockern³⁸) eine neue Gruppe von antiarrhythmisch wirksamen Verbindungen zur Verfügung steht, ist eine optimale Versorgung von Patienten, die unter Herzrhythmusstörungen leiden, oftmals nur mit Hilfe der klassischen Antiarrhythmica wie Ajmalin und Chinidin möglich^{39,40}).

Nicht nur das Ajmalin selbst, sondern auch die Derivate seiner Teilstrukturen (s.S. 5), insbesondere die Granatanverbindungen, wurden in den letzten Jahren pharmakologisch intensiv getestet.

Zur Gruppe der Granatanalkaloide werden Pflanzeninhaltsstoffe zusammengefaßt, in denen das Ringgerüst des Granatans entweder wie im Pseudopelletierin (⁽⁴⁵⁾) (s.S.97) für sich allein vorliegt⁽⁴¹⁾ oder wie am Beispiel des Macralstonins (⁽⁸⁾) mit einem weiteren Ringsystem kondensiert ist⁽⁴²⁾.

34) Y.KATANO, T.OTORII, S.MARUYAMA, Y.KAWAI und S.IMAI, Arzneim.-Forsch. 23,483(1973)

35) K.FEMMER und K.GRÜNHEID, Pharmazie 31,33(1976)

36) K.FEMMER, G.GABSCH und K.BRAUN, Pharmazie 31,36(1976)

37) B.TERHAAG, W.FÖRSTER, H.-J.MEST und K.SCHRÖR, Pharmazie 31,39(1976)

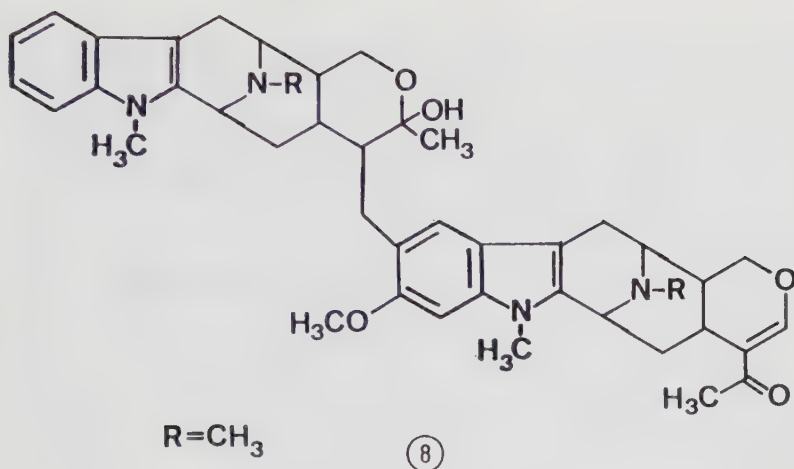
38) E.MUTSCHLER, Arzneimittelnwirkungen 3.Auflage, S.187, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1974

39) G.KAUFMAN, Med.Klin.(Munich) 69,778(1974)

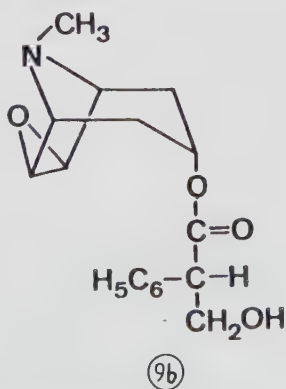
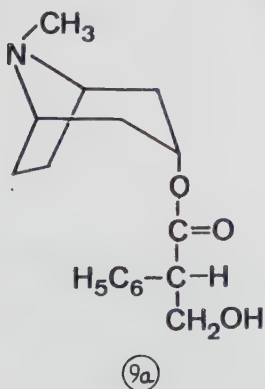
40) B.TERHAAG und W.FÖRSTER, Pharmazie 31,635(1976)

41) F.GALINOVSKY und R.HÖLLINGER, Monatsh.Chem. 85,1012 (1954)

42) T.KISHI, M.HESSE, W.VETTER, C.W.GEMENDEN, W.I.TAYLOR und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 49,946(1966)



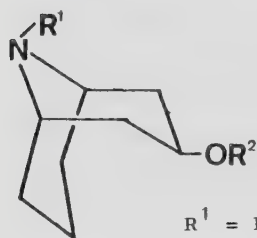
Die mit dem Granatansystem verwandten Tropanabkömmlinge Atropin (9a) und Scopolamin (9b) sind zentral wirksame anticholinerge Stoffe und besitzen neben ihren spasmolytischen Eigenschaften ein breites Wirkungsspektrum^{43, 44)}.



43) G.EHRHART und H.RUSCHIG, Arzneimittel Band 1, S.48, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1968

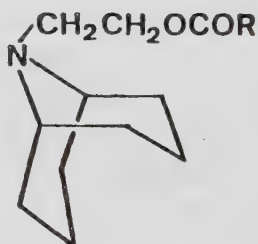
44) P.SCHEIBER, G.KREISS und K.NADOR, Arzneim.-Forsch. 26, 1797 (1976)

Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit des Granatangerüsts mit der Tropan- bzw. Epoxitropangruppierung des Atropins bzw. Scopolamins wurden zum Zwecke vergleichender pharmakologischer Untersuchungen systematisch Norgranatanol-3-ester bzw. N-substituierte Norgranatane der allgemeinen Formel (10) bzw. (11) hergestellt⁴⁵⁻⁴⁹⁾.



$R^1 = \text{Bz}$

(10) z.B.: $R^2 = \text{COCCl}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$



(11) z.B.: $R = \text{COH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$

Die verschiedenen Vertreter dieser Substanzklassen zeichnen sich durch eine hohe zentrale anticholinerge Wirkung⁵⁰⁾ aus, doch kann zusammenfassend gesagt werden, daß sich die arzneiliche Verwendung von Granatanverbindungen im Gegensatz zu den analogen Tropanderivaten in sehr bescheidenem Rahmen hält.

45) W. SCHULZ und R. BANHOLZER, *Arzneim.-Forsch.* 26, 960 (1976)

46) K. STACH und O. DOLD, *Arzneim.-Forsch.* 15, 856 (1965)

47) N. YONEDA, T. ISHIHARA, T. KOBAYASHI, K. OKUMURA, M. KOJIMA und H. TAMAKI, *Chem. Abstr.* 78, 43302C (1973)

48) T. MESHI, S. NAKAMURA und Y. SATO, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 1687 (1972)

49) K. NADOR, L. GYORGY, J. MOLNAR und M. DODA, *Chem. Abstr.* 66, 28662d (1967)

50) C. L. ZIRKLE, F. R. GERNs, A. M. PAVLOFF und A. BURGER, *J. Org. Chem.* 26, 395 (1961)

SHARAF und NIGM⁵¹⁾ berichteten zwar über die östrogene Aktivität vom Saatöl des Granatapfels (*Punica granatum* L.) wobei 0,4 ml Öl 0,1 µg Östradiol entsprechen sollen; trotzdem hat sich bis heute noch kein 9-Azabicyclo[3.3.1]nonan im Arzneischatz eingebürgert.

Dagegen dürfte das Tropansystem bezüglich der Konformationsanalyse weniger interessant sein als die homologen Granatanverbindungen, da nur in letzteren starke Wechselwirkungen der endo-Wasserstoffe am C-3 und C-7 auftreten (s.S.38). Diese Wechselwirkungen, die durch Einführung eines endo-Substituenten am C-3 verstärkt werden, destabilisieren die bevorzugte S/S-Konformation und beeinflussen somit die konformativen Verhältnisse⁵²⁻⁵⁵⁾.

Von besonderer Bedeutung bei der Bestimmung der Konformationen sind dabei Ergebnisse, die mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse erarbeitet wurden^{56,57)}. Verschiedene Autoren ersetzten den Stickstoff durch Schwefel oder Phosphor^{58,59)}. Ihre Beobachtungen an diesen Ringgerüsten zeigen, daß sie sich bezüglich der Konformation entsprechend den Stickstoff-Analogen verhalten.

-
- 51) A.SHARAF und S.A.R.NIGM, J.Endocrinol. 29,91(1964); Chem.Abstr. 63,10284(1965)
- 52) E.E.SMISSMANN und P.C.RUENITZ, J.Med.Chem.19,184(1976)
- 53) N.S.ZEFIROV und S.V.ROGOZINA, Tetrahedron 30,2345(1974)
- 54) C.-Y.CHEN und R.J.W.LE FEVRE, J.Chem.Soc.B: 1966,539
- 55) J.A.PETERS, J.M.VAN DER TORN und H.VAN BEKKUM, Tetrahedron 33,349(1977)
- 56) P.D.CRADWICK und G.A.SIM, J.Chem.Soc.B: 1971,2218
- 57) T.MASAMUNE, H.MATSUE, S.NUMATA und A.FURUSAKI, Tetrahedron Lett. 1974,3933
- 58) Y.KASHMAN und E.BENARY, Tetrahedron 28,4091(1972)
- 59) J.R.WISEMANN und H.O.KRABBENHOFT, J.Org.Chem. 41,589 (1976) .

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte es sein, einen synthetischen Zugang zum indolfreien, bisher unbekannten tricyclischen Ringgerüst 1 der Ajmalin-Sarpagin-Alkaloide (s.S.1) zu finden.

Zur Synthese der Ajmalinteilstruktur 1 erschien es aussichtsreich, von Granatanderivaten auszugehen, da die Verwendung von Chinolizidin- bzw. Chinuclidin-Derivaten als Ausgangs- bzw. Zwischenverbindungen Probleme hinsichtlich der sterischen Anordnung geeigneter funktioneller Gruppen aufwerfen würde.

Bei Chinuclidinen müssen beide Substituenten am C-2 und C-6, bezogen auf Ring A, die axiale Lage einnehmen, um eine C-C-C-Brücke knüpfen zu können.

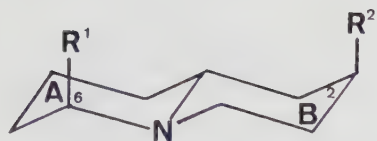


In der Literatur wurde bisher nur von wenigen Autoren über Chinuclidinderivate berichtet, die in α, α' -Stellung zum Stickstoff disubstituiert sind^{60,61)}.

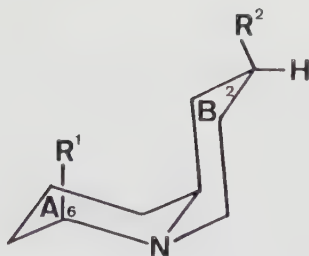
Ähnliche Schwierigkeiten wie im vorstehenden Fall ergeben sich bei Chinolizidinderivaten. Für eine C-2...C-6-Verbrückung muß das Chinolizidin cis-verknüpft sein, der Substituent am C-6 des Ringes A axial stehen und der Substituent am C-2 des Ringes B bei angenommener Sessel-Konformation äquatorial ausgerichtet sein, um nach Umklappen des Ringes B in die Wannenform einen Ringschluß zu ermöglichen:

60) H.PRACEJUS, Chem.Ber. 28,2897(1965)

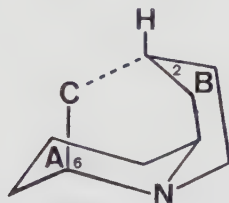
61) L.N.YAKHONTOV, Heterocycles 7,1033(1977)



trans

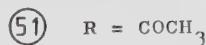
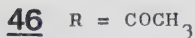


cis



cis

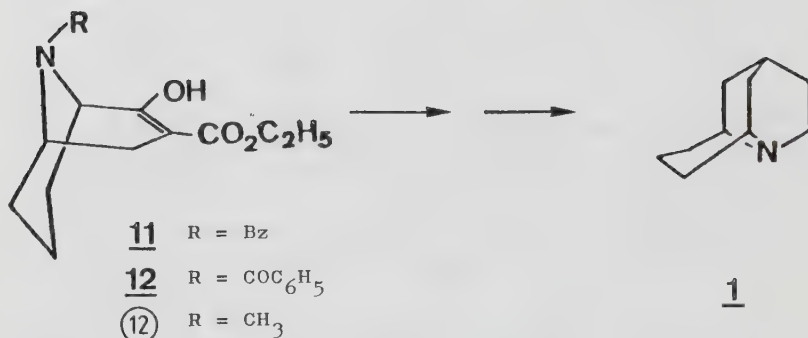
SCHUMANN²²⁾ wählte den Weg über das Granatansystem. Der Versuch, mit Malonsäuredinitril unter den Bedingungen der COPE-Kondensation⁶²⁾ am C-3 der Norgranatanderivate 46 und 48 eine C-C-Bindung zu knüpfen, scheiterte an der geringen Ausbeute von Verbindung 51 (s.S.99).



WALLMICHATH⁶³⁾ versuchte ebenfalls über das Granatanringgerüst zum tricyclischen System 1 zu gelangen.

62) A.C.COPE, C.M.HOFMANN, C.WYCKOFF und E.HARDENBERGH, J.Am.Chem.Soc. 63, 3452 (1941)

63) R.WALLMICHATH, Dissertation, Freiburg 1971



Das als Ausgangsprodukt benutzte Granatanderivat 11 erhielt er durch DIECKMANN-Ringschluß aus 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (8). Verbindung 8 wurde über eine fünfstufige Synthese aus 2-Methyl-pyridin-6-carbonsäure (2) hergestellt (s.Schema 3, S.21).

CALVERT und HOBSON⁶⁴⁾ sowie NIKITSKAYA und RUBTSOV⁶⁵⁾ synthetisierten schon früher die bicyclischen β -Ketoester 12 bzw. 12. Weiterführende Reaktionen wurden von den Autoren jedoch nicht vorgenommen.

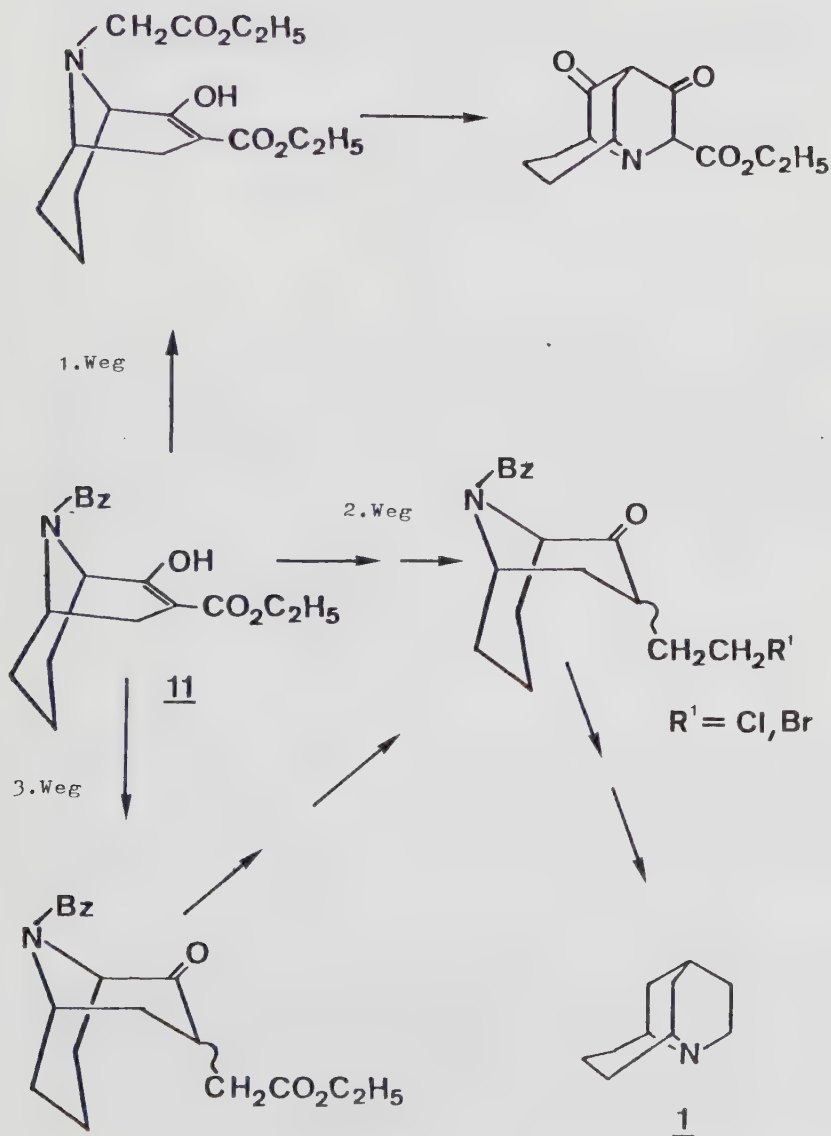
Um vom β -Ketoester 11 durch eine C-3...N-9-Verbrückung zum gesuchten Tricyclus 1 zu gelangen, beschrieb WALLMICHATH⁶³⁾ drei verschiedene Reaktionswege, den Ringschluß zum tricyclischen System 1 erreichte er aber nicht (s.Schema 2).

Bis heute sind keine weiteren Arbeiten bekannt geworden, die die Synthese des tricyclischen Ringgerüsts 1 zum Ziel hatten.

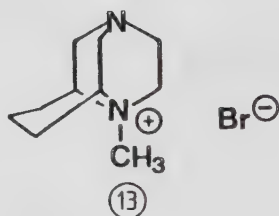
64) B.J.CALVERT und D.J.HOBSON, J.Chem.Soc. 1964, 5378

65) E.S.NIKITSKAYA und M.V.RUBTSOV, Zh.Obsheh.Khim. 27, 3133 (1957); Chem.Abstr. 52, 9111d(1958)

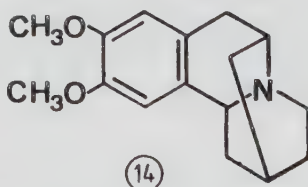
Schema 2:



Das erste Beispiel einer Substanz, in welcher vier sechsgliedrige Ringe in der Art des tricyclischen Systems 1 verbunden sind, stellt das 1953 von FALES und BARNES⁶⁶⁾ beschriebene 8-Methyl-1-aza-8-azoniatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanbromid (13) dar.



NIKITSKAYA und YAKHONTOV⁶⁷⁾ haben 1970 auf einem anderen Syntheseweg das gleiche diazatricyclische Ringsystem (13) erhalten. Als vorbereitender Schritt zur Darstellung des Sarpagingrundgerüsts⁶⁸⁾ gelang YONEDA⁶⁹⁾ die Synthese von Verbindung (14), die sich vom Tricyclus 1 durch einen zusätzlichen anellierten Benzolring unterscheidet.



Viel häufiger als die C-3...N-9-Verknüpfung (s. Schema 2, S.15) werden in der Literatur C-3...C-7-Verknüpfungen von Bicyclo-[3.3.1]nonanen vorgefunden, die zu den entsprechenden Adamantanen führen. Meistens dient das Granatansystem auf Grund der

66) H.M.FALES und R.A.BARNES, J.Am.Chem.Soc. 76,1947(1954)

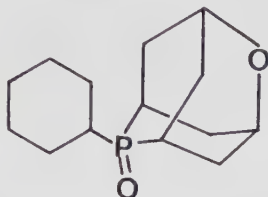
67) E.S.NIKITSKAYA und L.N.YAKHONTOV, Khim.Geterotsikl.Soedin. 1970,1372; Chem.Abstr. 74,87867n(1971)

68) N.YONEDA, Chem.Pharm.Bull. 13,622 und 1231(1965)

69) N.YONEDA, Chem.Pharm.Bull. 12,1478(1964)

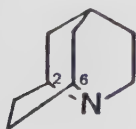
engen Beziehungen zum Adamantanringsystem als Ausgangsverbindung für die Darstellung von Azaadamantanderivaten⁷⁰⁻⁷²⁾.

Durch Einführung verschiedener Heteroatome wie Schwefel und Phosphor in das Granatansystem gelangten andere Autoren zu Thia- bzw. Phosphaadamantan^{58,73,74)}.

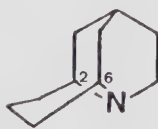


2-Cyclohexyl-2-oxo-2-phospha-6-oxaadamantan⁵⁸⁾

Das von SCHUMANN²²⁾ und LANG⁷⁵⁾ über das Tropansystem auf zwei verschiedenen Synthesewegen aufgebaute Tropachinuclidin ((15)) stellt in Analogie zum tricyclischen Ringgerüst 1 ebenfalls ein durch eine Kohlenstoffbrücke in 2,6-Stellung verknüpftes Chinuclidin dar. Das homologe "Granatachinuclidin" (1) sollte sich auf entsprechenden Synthesewegen über das Granatansystem darstellen lassen.



(15)



1

70) H.STETTER und K.HECKEL, Chem.Ber. 106,339(1973)

71) R.-M.DUPEYRE und A.RASSAT, Tetrahedron Lett. 1973,2699

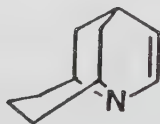
72) T.SASAKI, S.EGUCHI und T.KIRIYAMA, Tetrahedron 27,893(1971)

73) F.KLAGES und H.-U.SCHMIDT, Chem.Ber. 96,2063(1963)

74) T.SASAKI, S.EGUCHI und T.HIOKI, J.Org.Chem. 43,3808(1978)

75) B.LANG, Dissertation, Freiburg 1971

Um die gestellte Aufgabe zu lösen, sollten auf der einen Seite die Arbeiten von WALLMICHATH⁶³⁾ und SCHUMANN²²⁾ fortgeführt werden, auf der anderen Seite sollten die von SCHUMANN und LANG^{22,75-77)} bei der Tropachinuclidindarstellung gewonnenen Erkenntnisse für die Synthese vom Granatachinuclidin (1) genutzt werden. Weiterhin sollte das 9,10-Dehydrogranatachinuclidin (16) dargestellt und bezüglich des chemischen Verhaltens mit den bisher bekannten Dehydrochinuclidinen⁶¹⁾ verglichen werden.



(16)

-
- 76) W.SCHNEIDER, B.LANG und F.SCHUMANN, Arch.Pharm. 308,
365(1975)
77) W.SCHNEIDER, B.LANG und F.SCHUMANN, Arch.Pharm. 309,
447(1976)

B ALLGEMEINER TEIL

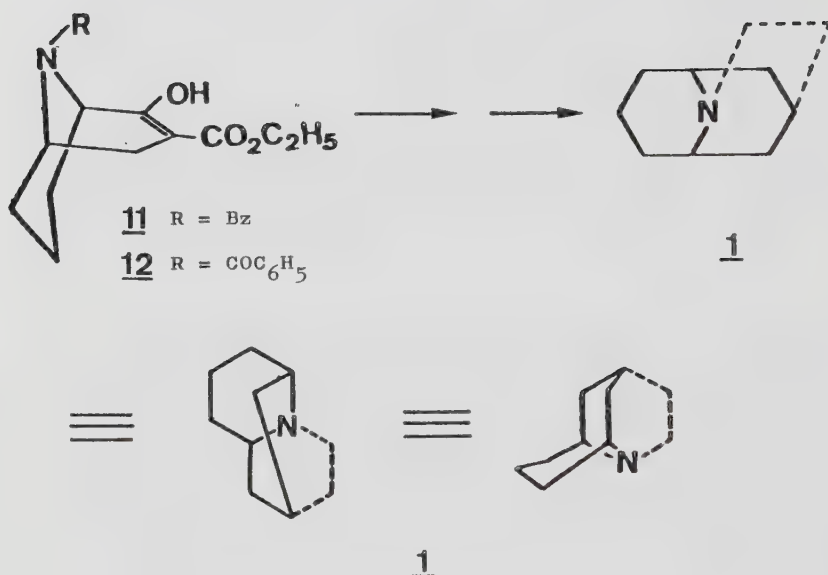
1. Aufbau des tricyclischen Systems 1 über die β -Keto-ester 11 und 12
- 1.1. Darstellung des 9-Benzyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]-nonan-3-carbonsäureethylesters (11) und des 9-Benzoyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylesters (12)

Bisher sind verschiedene Synthesewege zum Granatansystem bekannt geworden⁷⁸⁻⁸⁰⁾, aber nur CALVERT und HOBSON⁶⁴⁾, NIKITSKAYA und RUBTZOVA⁶⁵⁾ sowie WALLMICHATH⁶³⁾ ist es gelungen, diesen Azabicyclus mit einer Carbonesterfunktion am C-3 herzustellen. WALLMICHATH⁶³⁾ konnte zeigen, daß der von ihm eingeschlagene Weg zur Darstellung von Verbindung 11 den anderen Synthesemethoden hinsichtlich der Ausbeute überlegen ist. Aus diesem Grund wurden dem Vorgehen von WALLMICHATH⁶³⁾ entsprechend die Azabicyclen 11 und 12 synthetisiert, die sich für den weiteren Aufbau zum tricyclischen System 1 eignen sollten.

78) C.SCHÖPF und G.LEHMANN, Liebigs Ann.Chem. 518, 1(1935)

79) K.ALDER, H.BETZING, R.KUTH und H.-A.DORTMANN, Liebigs Ann.Chem. 620, 73(1959)

80) Y.KASHMAN und S.CHERKEZ, Tetrahedron 28, 1211(1972)



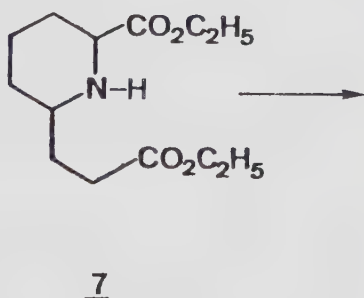
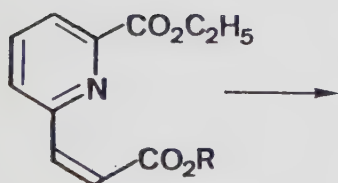
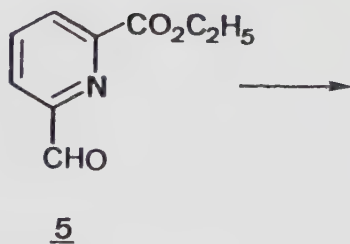
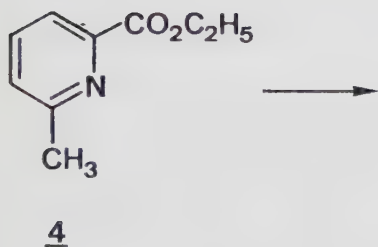
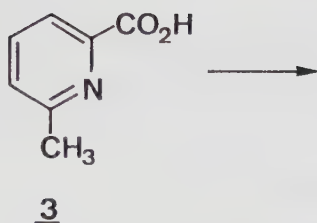
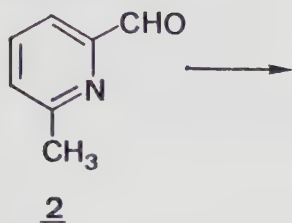
Als Ausgangssubstanz diente 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd (2), der sich nach Schema 3 in die β -Ketoester 11 und 12 überführen ließ.

1.1.1. Darstellung von 6-Formyl-pyridin-2-carbonsäure-ethylester (5)

Um Verbindung 5 darzustellen, oxidierte WALLMICH⁶³⁾ zunächst den Aldehyd 2 mit 30proz. Wasserstoffperoxid⁸¹⁾ und erhielt auf diese Weise 6-Methyl-pyridin-2-carbonsäure (3). Die anschließende Veresterung mittels Ethanol/Schwefelsäure oder durch Einleiten von Chlorwasserstoff in absolutem

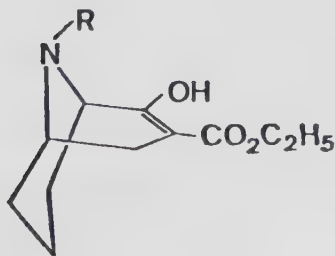
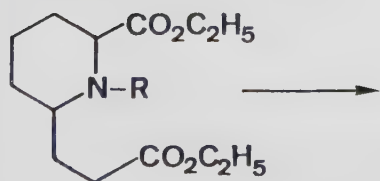
81) W.MATHES, W.SAUERMILCH und T.KLEIN, Chem.Ber. 86, 584 (1953)

Schema 3:



6a : R = H

6b : R = C₂H₅



8 R = Bz

9 R = COC₆H₅

11 R = Bz

12 R = COC₆H₅

Ethanol⁸²⁾ führte zu 6-Methyl-pyridin-2-carbonsäureethyl-
ester (4), aus dem durch Oxidation mit Selendioxyd^{81,83)}
der Aldehyd 5 entstand (s.Schema 3, S.21).

Entsprechend diesen Angaben wurde Verbindung 5 in 55proz.
Ausbeute, bezogen auf den Aldehyd 2, erhalten.

1.1.2. Umsetzung von 5 mit Malonsäuremonoethylester zu
6-Ethoxycarbonyl-pyridin-2-acrylsäureethylester (6b)

Das Verfahren, Verbindung 6 nach der KNOEVENAGEL-DOEBNER-
Methode durch Umsetzung mit Malonsäure und anschließender
Veresterung der entstandenen Acrylsäure 6a mit Ethanol/
Schwefelsäure zu erhalten⁶³⁾, lieferte nur unbefriedigende
Ausbeuten (24 %).

Als Alternative bot sich hier die von verschiedenen Auto-
ren^{84,85)} beschriebene Kondensation mit Malonsäuremono-
ethylester⁸⁶⁾ nach KNOEVENAGEL-PERKIN an, durch die sich
der Aldehyd 5 in einem Schritt in den Acrylsäureethyl-
ester 6b in 73,6proz. Ausbeute überführen ließ (s.Schema 4).

82) A.PINNER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 16,353(1883)

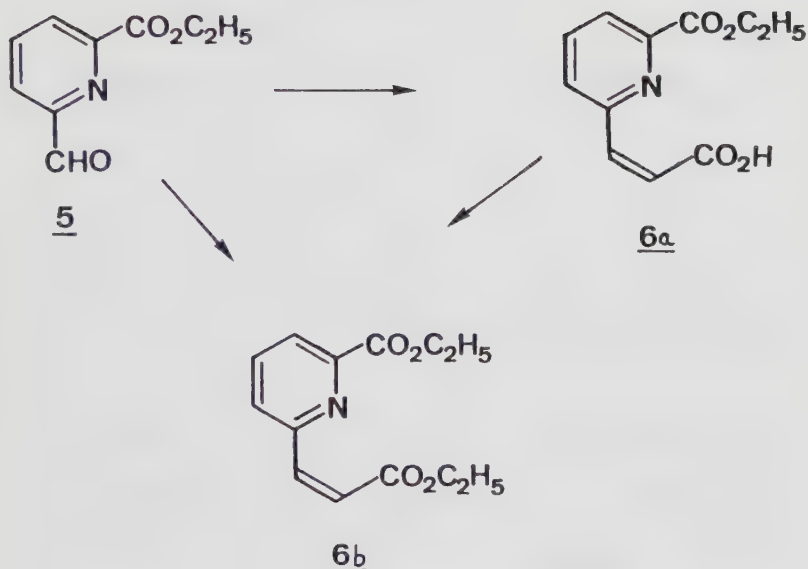
83) D.JERCHEL und J.HEIDER, Liebigs Ann.Chem. 613,153(1958)

84) D.S.BRESLOW, E.BAUMGARTEN und C.R.HAUSER, J.Am.Chem.
Soc. 66,1286(1944)

85) W.A.M.DAVIES, A.R.PINDER und I.G.MORRIS, Tetrahedron
18,405(1962)

86) A.GALAT, J.Am.Chem.Soc. 68,376(1946)

Schema 4:



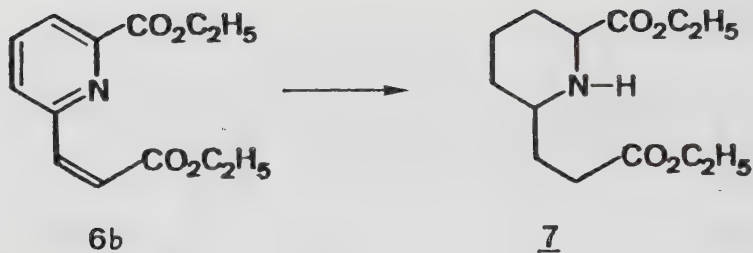
1.1.3. Hydrierung von **6b** zum 6-Ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (**7**)

Die Hydrierung des Acrylsäureesterhydrochlorids **6b**·HCl gelang nach den in der Literatur^{87,88)} angegebenen Verfahren mit PtO_2 in ethanolischer Lösung bei Normaldruck und Raumtemperatur.

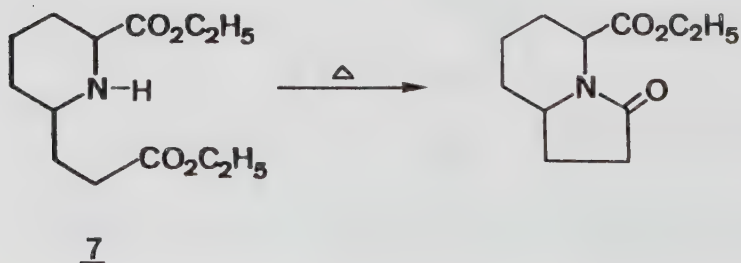
Das sekundäre Amin ließ sich als leicht zersetzliches Öl isolieren^{63,65)}.

87) F.ZYMALKOWSKY, Katalytische Hydrierungen, F.Enke Verlag, Stuttgart 1965

88) M.FREIFELDER, J.Org.Chem. 28,602(1963)



Da bei der Reinigung von 7 durch Destillation Ringschluß zum Lactam eintritt⁶³⁾, wurde zur weiteren Synthese das Rohprodukt von Verbindung 7 eingesetzt.

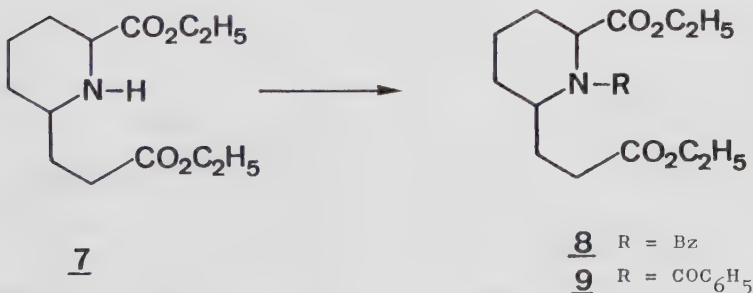


Aus dem gleichen Grund erfolgt die Diskussion über die sterischen Verhältnisse an der gut zu reinigenden N-Benzylverbindung von 7 (s.S.26).

1.1.4. Alkylierung bzw. Acylierung von 7 zu 1-Benzyl- bzw. 1-Benzoyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (8) bzw. (9)

Für den Ringschluß des Diesters 7 zum β -Ketoester 11 bzw. 12 eignet sich die DIECKMANN-Esterkondensation⁸⁹⁾ (s.S.31). Sie wird normalerweise mit Verbindungen durchgeführt, die im CH-aciden Rest zwei acide Wasserstoffatome besitzen⁹⁰⁾. Bei Verwendung starker Basen wie NaH oder NaNH₂ können auch Ester mit nur einem aciden H-Atom erfolgreich cyclisiert werden⁹¹⁾.

NIKITSKAYA und RUBTSOV⁶⁵⁾ sowie CALVERT und HOBSON⁶⁴⁾ haben gezeigt, daß weder der am Stickstoff unsubstituierte, noch die N-Ethyl- und N-Acetyl-piperidindiester von 7 zum gewünschten Ringschluß führen. So eignet sich für die weitere Synthese zu 1 das N-Benzylderivat⁶³⁾, da die Benzylgruppierung unter milden Bedingungen mit Pd/C reduzierend abgespalten werden kann, ebenso gut, wie der von CALVERT und HOBSON⁶⁴⁾ beschriebene N-Benzoyldiester, der kristalline Produkte erwarten läßt.



89) J.P.SCHÄFER und J.J.BLOOMFIELD, Org.React. 15,1(1967)

90) H.HENECKA, Houben-Weyl, 4.Auflage, Bd.8, S.574,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1952

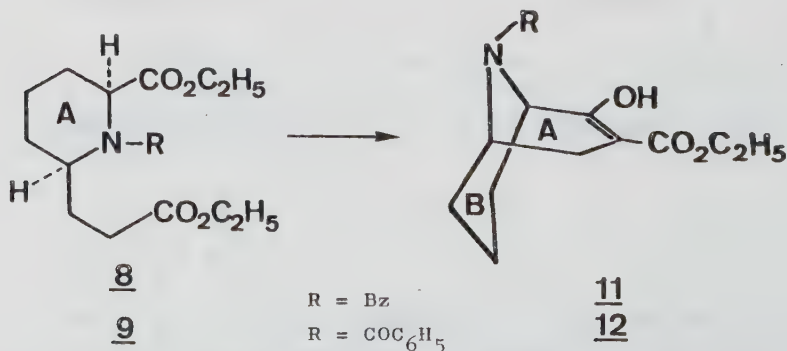
91) V.BRASCHLER, C.A.GROB und A.KAISER, Helv.Chim.Acta
46,2646(1963)

Der N-Benzyl-diethylester 8 wurde durch Umsetzung des sekundären Amins 7 mit Benzylbromid⁹²⁾ in Ethanol erhalten, während sich das kristalline N-Benzoylderivat 2 beim 10stdg. Erhitzen mit Benzoylchlorid⁹³⁾ in Benzol bildete.

1.1.5. Isolierung der Isomeren cis-8 und trans-8 aus dem Gemisch des Diesters 8

Bei 2,6-disubstituierten Piperidinen können zwei Isomere auftreten, die sich durch die cis- bzw. trans-Konfiguration der Substituenten an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen C-2 und C-6 unterscheiden. Die 2,6-Substituenten stehen entweder trans-äquatorial-axial oder cis-di-äquatorial bzw. cis-di-axial.

Aus den möglichen Konfigurationen der Piperidindiester 8 und 2 geht hervor, daß ein Ringschluß zu den Azabicyclen 11 und 12 nur bei diaxialer bzw. diäquatorialer Lage der Substituenten möglich ist, denn die beiden Ringe A und B können aus geometrischen Gründen nur cis verknüpft sein.



92) K.NADOR, G.HAJDU, B.SZECSÖ und F.ZIMA, *Arzneim.-Forsch.* 12, 305 (1962)

93) R.A.JOHNSON, H.C.MURRAY, L.M.REINEKE und G.S.FONKEN, *J.Org.Chem.* 33, 3207 (1968)

Da sich raumerfüllende Substituenten meist äquatorial ausrichten, darf die diäquatoriale cis-Konfiguration (e/e) als bevorzugt angenommen werden^{94,95}). Somit ist ein Invertieren des Ringes A für den Ringschluß zu 11 bzw. 12 notwendig und bei monocyclischen Piperidinderivaten auch leicht möglich⁹⁶).

Aus dünnschichtchromatographischen und ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen an der N-Benzylverbindung 8 geht nun hervor, daß der Diester als ein Diastereomerengemisch aus cis-8 und trans-8 vorliegt. Durch präparative Säulenchromatographie (s.exp.Teil) gelang es, das Diastereomerengemisch vollständig im Verhältnis 4,5:1 zu trennen.

Im ¹H-NMR-Spektrum von cis-8 (Abb.1) zeigen die beiden O-C₂H₅-Gruppen im Gegensatz zur trans-Verbindung (Abb.2) eine zufällige magnetische Äquivalenz und erscheinen als Triplett bei $\delta = 1,2$ und als Quartett bei $\delta = 4,1$. Die beiden Ringprotonen in 2,6-Stellung von trans-8 treten als Multiplett bei $\delta = 3,5$ bzw. bei $\delta = 3,2$ auf, wobei das Multiplett bei tieferem Feld dem äquatorialen Proton am C-2 zugeordnet wird. Im cis-Isomeren dagegen erfahren die beiden Ringprotonen eine deutliche diamagnetische Verschiebung. Auffallend an cis-8 ist die Aufspaltung der aromatischen Protonen bei $\delta = 7,3$ bei gleichzeitiger magnetischer Äquivalenz der Methylenprotonen der Benzylgruppe bei $\delta = 3,8$. Im trans-Produkt jedoch erscheinen die Aromatenprotonen als Pseudo-Singulett, während für die benzyllischen Methylenprotonen eine Aufspaltung bei $\delta = 3,9$ und $3,7$ beobachtet wird. Die magnetische Nichtäquivalenz der Methylenprotonen des Benzylsubstituenten in der trans-Form kann dadurch verursacht werden, daß infolge der Behinderung der freien Drehbarkeit des N-Substituenten die Benzylgruppe eine Vorzugsstellung einnimmt.

94) N.J.NELSON, D.F.MORROW und M.T.ROGERS, J.Am.Chem.Soc. 79,5476(1957)

95) F.GALINOVSKY und H.LANGER, Monatsh.Chem. 86,449(1955)

96) F.BOHLMANN, A.ENGLISCH, N.OTTAWA, H.SANDER und W.WEISE, Chem.Ber. 89,792(1956).

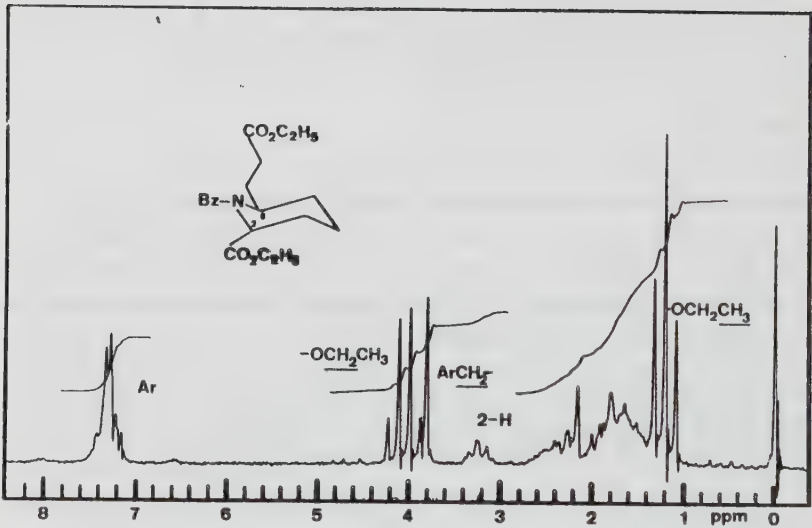


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum von *cis*-8 (CDCl₃)

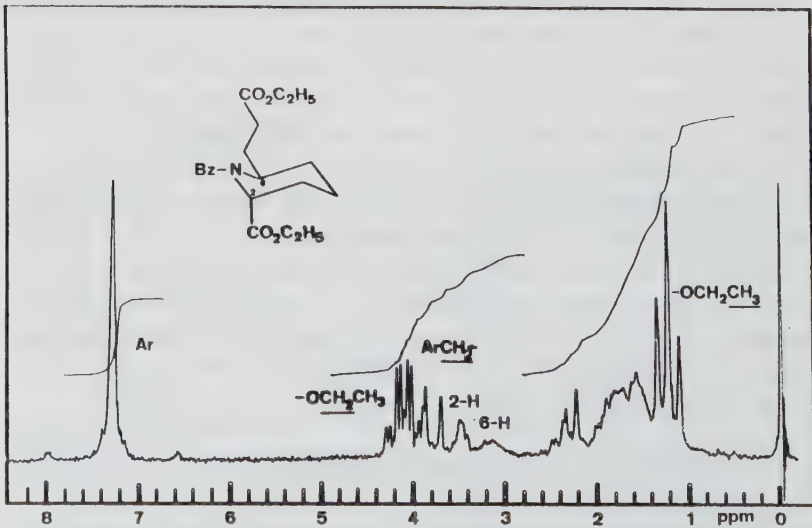
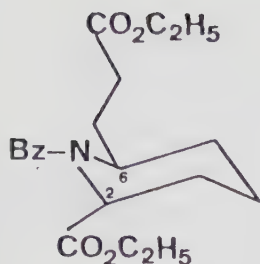
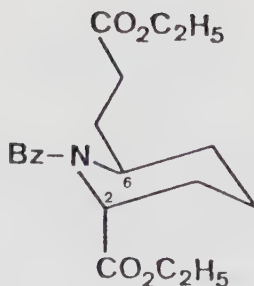


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum von *trans*-8 (CDCl₃)

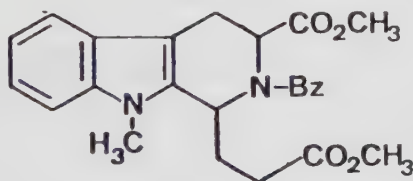


cis-8 (e/e)



trans-8 (e/a)

YONEDA⁶⁸⁾ hat durch 50maliges Chromatographieren auf Kieselgel ein ähnliches Diastereomerengemisch (17) getrennt.

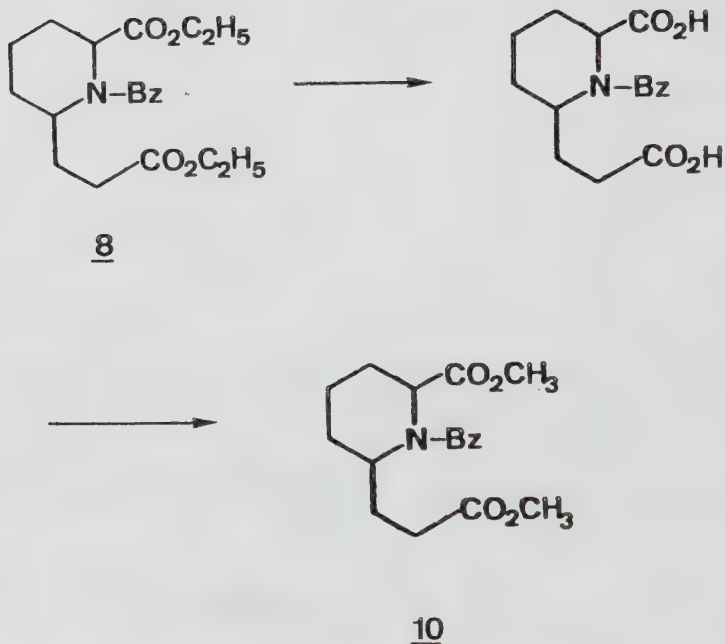


(17)

Er stellte fest, daß dem Hauptprodukt die stabilere cis-Konfiguration zukommt. Dazu hydrolysierte er die getrennten Isomeren und führte die entstandenen Säuren durch Behandeln mit Diazomethan⁹⁷⁾ wieder in den Ausgangsester zurück. Aus den ursprünglichen α - und β -Isomeren entstand dabei bei beiden nur das stabilere α -Isomere, dem der Autor die cis-Konfiguration zusprach.

In Anlehnung an diese Untersuchungen wird auch im vorliegenden Fall angenommen, daß das überwiegende Isomere die cis-Verbindung darstellt. Dafür spricht auch der Vergleich der Isomerenverhältnisse von (17) und 8, die bei beiden Verbindungen fast identisch sind.

97) T.J.BOER und H.J.BACKER, Org.Synth. 36, 16 (1956)



Der Versuch, den cis- bzw. trans-Diethylester **8** nach dem von YONEDA^{68,69)} beschriebenen Verfahren zum Dimethylester **10** umzusetzen, ergab allerdings nicht wie bei YONEDA nur das stabilere cis-Isomere, sondern ebenfalls ein Isomeren-gemisch.

Weitere Isomerentrennungen an 2,6-disubstituierten Piperi-dinderivaten gelangen BOOTH und LITTLE⁹⁸⁾ am 2,6-Dimethyl-piperidin, MODJESCH²¹⁾ am 2,6-Dimethyl-piperidon-(4) und in jüngster Zeit WÄLCHLI und Mitarb.⁹⁹⁾ an der Dihydropalustra-minsäure.

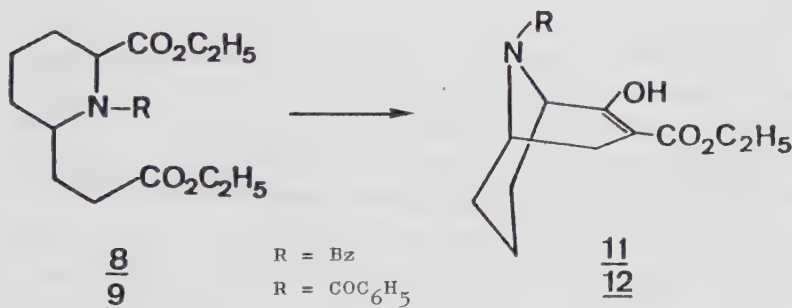
98) H. BOOTH und J. H. LITTLE, Tetrahedron **24**, 279 (1968)

99) P. C. WÄLCHLI und C. H. EUGSTER, Helv. Chim. Acta **61**, 885 (1978)

1.1.6. DIECKMANN-Ringschluß von 8 bzw. 9 zu 9-Benzyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (11) bzw. 9-Benzoyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (12)

Nach Untersuchungen von YONEDA^{68,69)} an ähnlichen Verbindungen (s. (17) S.29) sollte die Cyclisierung sowohl mit dem cis- als auch mit dem trans-Isomeren von 8 bzw. 9 gelingen; das cis-Isomere reagiert jedoch leichter und mit höherer Ausbeute, da das entsprechende trans-Isomere vor der Cyclisierung erst epimerisieren muß.

Wie schon auf S.25 ausgeführt, sind die Bedingungen für eine DIECKMANN-Esterkondensation bei den beiden Diestern 8 bzw. 9 erfüllt.



Die Kondensationsbedingungen sind vielfach variiert worden^{100, 101)}. So genügten bei der Kondensation des N-Benzyl-diesters 8 zu 11 jeweils molare Mengen an Substanz und an Base, während beim Ringschluß zum N-Benzoyl- β -ketoester 12 ein 7 facher Überschuß an NaH nötig war¹⁰¹⁾.

100) T. SHIORI und S. YAMADA, Tetrahedron 24, 4159 (1968)

101) J. D. HOBSON, J. RAINES und R. J. WHITEOAK, J. Chem. Soc. 1963, 3495

1.1.7. Zuordnung der dargestellten β -Ketoester 11 bzw. 12 zur Keto- bzw. Enolform

1.1.7.1. Eisen(III)-chlorid-Reaktion

Zur Charakterisierung der β -Ketoester 11 und 12 kann die für Enole typische Eisen(III)-chlorid-Reaktion benutzt werden.

1.1.7.2. IR-spektroskopische Befunde

Nicht enolisierbare carbocyclische β -Ketocarbonsäureester zeigen im IR-Spektrum für die Ketogruppe eine Bande um 1720/cm und für die Estercarbonylgruppe eine Bande um 1740/cm^{102, 103}).

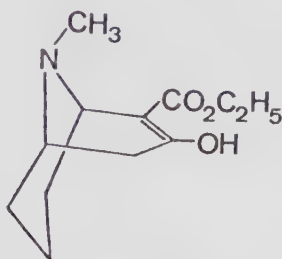
Enolisierbare β -Ketoester dagegen absorbieren in der Carboxylregion zusätzlich um 1660 und 1620/cm. Nach Untersuchungen von RASMUSSEN und Mitarbeitern¹⁰⁴) wird die Bande bei 1660/cm der Estercarbonylgruppe nach Chelatbildung mit der enolischen Hydroxylgruppe und die Absorptionen bei 1620/cm der konjugierten C=C-Doppelbindung zugeschrieben^{102, 105, 106}).

Wie aus Abb.3 bzw. 4 zu ersehen ist, zeigen die beiden auf Grund der Eisen(III)-chlorid-Reaktion als Enol erkannten

-
- 102) S.J.RHOADS, J.C.GILBERT, A.W.DECORA, T.R.GARLAND, R.J.SPANGLER und M.J.URBIGKIT, Tetrahedron 19, 1625 (1963)
103) N.J.LEONARD, H.S.GUTOWSKY, W.J.MIDDLETON und E.M.PETERSER, J.Am.Chem.Soc. 74, 4070 (1952)
104) R.S.RASMUSSEN und R.R.BRATTAIN, J.Am.Chem.Soc. 71, 1073 (1949)
105) R.HALLER, Arch.Pharm. 298, 787 (1965)
106) G.OEHME, G.FISCHER und A.SCHELLENBERGER, Chem.Ber. 100, 425 (1967)

bicyclischen β -Ketoester 11 und 12 im Carbonylbereich Banden bei 1655 und 1615/cm, während die Absorptionen für die Estercarbonylgruppe und für die Ketogruppe bei Verbindung 11 kaum und bei Verbindung 12 gar nicht auftreten.

ALDER und Mitarbeiter⁷⁹⁾ machten ähnliche Beobachtungen am 2-Carbethoxy-pseudopelletierin (18), bei dem ebenfalls im IR-Spektrum die für nicht enolisierte β -Ketoester charakteristischen Keto- und Estercarbonylfrequenzen bei 1720 und 1740/cm fehlen.



(18)

Stattdessen treten auch hier zwei Banden bei 1670 und 1625/cm auf, von denen die erste dem Esterchelat und die zweite der C=C-Doppelbindung zugeschrieben wird¹⁰⁷⁾.

Diese spektralen Merkmale lassen den Schluß zu, daß der N-Benzoyl- β -ketoester 12 fast ausschließlich in der stabilisierten Enolstruktur vorliegen muß, während bei der entsprechenden N-Benzylverbindung 11 die tautomere Ketoform zu einem gewissen Grad auftritt.

Dieses Ergebnis überrascht nicht, da viele bisher untersuchten sechsgliedrigen carbocyclischen^{102, 108)} wie hetero-

107) J.M.HUNSBERGER, R.KETCHAM und H.S.GUTOWSKY, J.Am. Chem.Soc. 74, 4839 (1952)

108) S.J.RHOADS, J.Org.Chem. 31, 171 (1966)

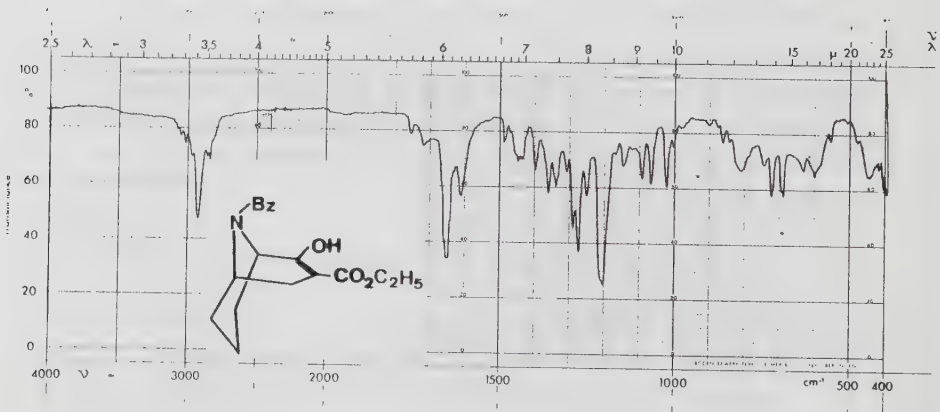


Abb. 3: IR-Spektrum von 11 (Film)

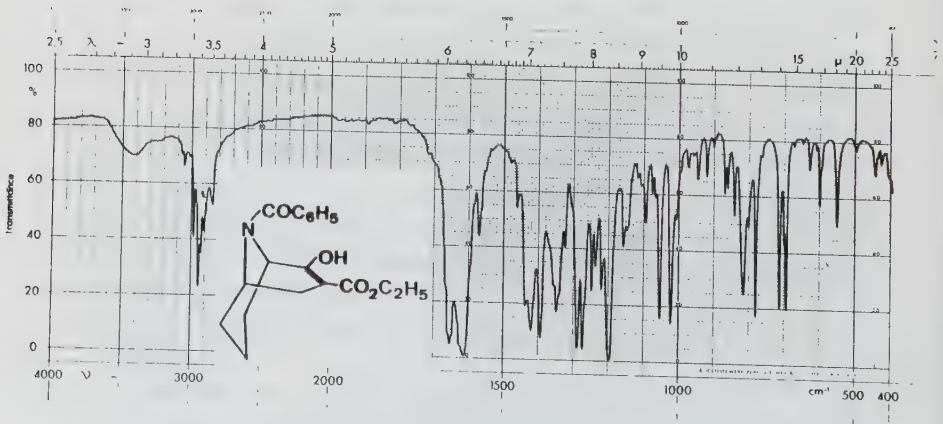


Abb. 4: IR-Spektrum von 12 (KBr)

cyclischen^{103, 109)} β -Ketoester, welche in α -Stellung zur Estergruppe keine Substituenten tragen, praktisch vollständig enolisiert sind¹¹⁰⁾.

1.1.7.3. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen

Die Tautomerenverteilung wird durch die ¹H-NMR-Spektren der beiden β -Ketoester 11 und 12 bestätigt (Abb.5 und 6). So erscheint das stark saure Enolproton von 11 bei $\delta = 12,1$; das von Verbindung 12 ist um 0,2 ppm nach tieferem Feld verschoben. Beim β -Ketoester 11 wird das tertiäre Proton der Ketoform bei $\delta = 2,2$ registriert. Durch Integralvergleich ergibt sich beim β -Ketoester 12 ein Keto-Enolverhältnis von 13:87. Bei Verbindung 11 wird ein Verhältnis von 45:55 errechnet.

Die Verringerung des Enolanteils des β -Ketoesters 11 im Vergleich zu 12 muß in einer Störung der Planarität des Chelatringes durch sterische Wechselwirkungen zwischen der im Chelat gebundenen Estergruppe und der N-Benzylgruppe gesucht werden¹¹⁰⁻¹¹²⁾.

109) F. BOHLMANN, K.-D. ALBRECHT und G. SCHMIDT, Chem. Ber. 99, 2824 (1966)

110) W. HÄNSEL, Dissertation, Freiburg 1969

111) H. WAMHOFF, H. LANDER und F. KORTE, Liebigs Ann. Chem. 715, 23 (1968)

112) S. T. YOFFE, E. I. FEDIN, P. V. PETROVSKII und M. I. KABACHNIK, Tetrahedron Lett. 1966, 2661

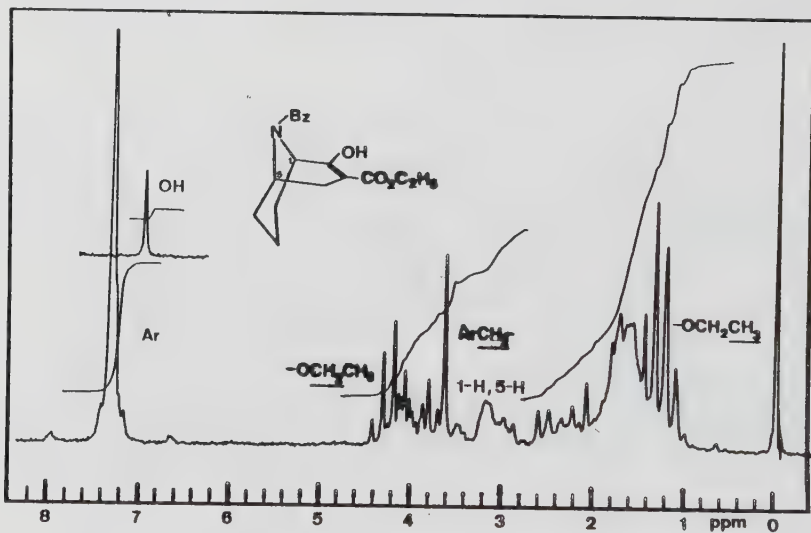


Abb. 5: ¹H-NMR-Spektrum von 11 (CDCl₃)

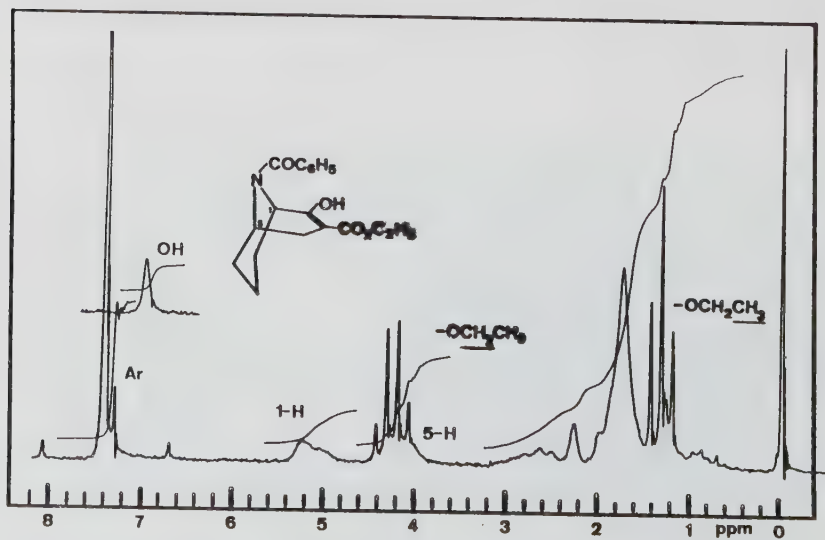
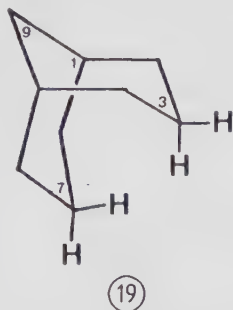


Abb. 6: ¹H-NMR-Spektrum von 12 (CDCl₃)

1.1.8. Zur Konfiguration und Konformation der β -Ketoester 11 und 12

Für das Bicyclo[3.3.1]nonan ((19)) sowie sterisch nicht gehinderte Derivate wurde durch verschiedene Methoden¹¹³⁾ gezeigt, daß die S/S-Konformation trotz starker Wechselwirkungen der endo-Wasserstoffe am C-3 und C-7 dominiert¹¹⁴⁾.



Als eine Folge dieser Wechselwirkungen tritt eine Abstoßung auf, die eine deutliche Abflachung der beiden Ringe bewirkt⁵⁵⁾. Dadurch vergrößert sich der Abstand des C-3 zum C-7 von 2,5 Å im idealen S/S-Gerüst auf 3,1 Å und der der endo-Wasserstoffe am C-3 und C-7 von 0,75 auf 1,8 Å¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾.

Eine Stabilisierung der S/W-Konformation kann durch Einführung eines endo-Substituenten am C-3 erreicht werden^{55,119)}. Wie am Beispiel des α -Granatanols (20)¹²⁰⁾

113) A.HEUMANN und H.KOLSHORN, Tetrahedron 31,1571(1975)

114) J.A.PETERS, J.M.VAN DER TOORN und H.VAN BEKKUM, Tetrahedron 31,2273(1975)

115) W.A.C.BROWN, J.MARTIN und G.A.SIM, J.Chem.Soc. 1965,1844

116) N.C.WEBB und M.R.BECKER, J.Chem.Soc.B: 1967,1317

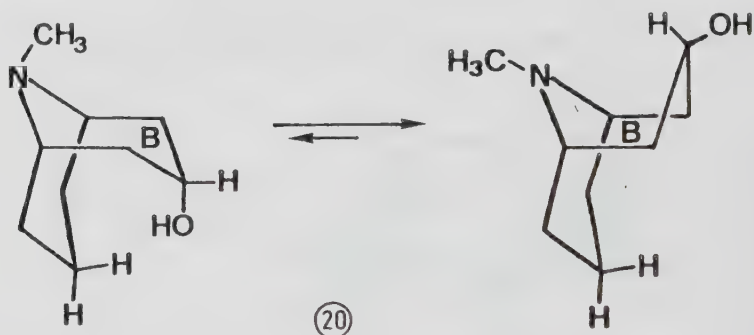
117) M.DOBLE und J.D.DUNITZ, Helv.Chim.Acta 47,695(1964)

118) C.TAMURA und G.A.SIM, J.Chem.Soc.B: 1968,1241

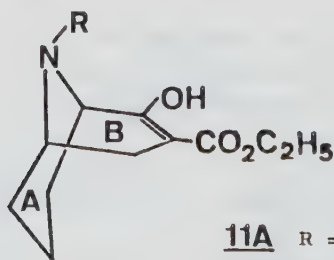
119) H.-J.SCHNEIDER und W.ANSORGE, Tetrahedron 33,265(1977)

120) J.R.WISEMANN und H.O.KRABBEHOFT, J.Org.Chem. 40,3222 (1975)

gezeigt wurde, können die von der axialen Hydroxylgruppe ausgehenden sterischen Wechselwirkungen mit dem endo-Wasserstoff am C-7 so stark anwachsen, daß Ring B dieser Spannung nur durch Invertieren in die Wannenform ausweichen kann^{118, 121)}.



Da man weiterhin berücksichtigen muß, daß die beiden Verbindungen 11 und 12 überwiegend in der Enolform vorliegen, sollte wie im Cyclohexen¹²²⁾, bedingt durch die planare Struktur der C=C-Doppelbindung, auch Ring B in einer Halbsessel-Konformation vorliegen; somit ist eine Unterscheidung zwischen exo- und endo-Substituent am C-3 nicht mehr möglich.



11A R = Bz

12A R = COC₆H₅

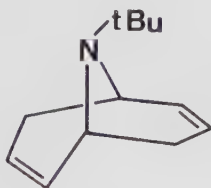
121) J.E.DOUGLASS und T.B.RATLIFF, J.Org.Chem. 33,355(1968)

122) E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.1966

Diese Halbsesselform wird ebenfalls von FINDLAY¹²³⁾ sowie ALDER und Mitarbeitern⁷⁹⁾ für den Pseudopelletierin-2-carbonsäureethylester (⑮) postuliert (s.S.33).

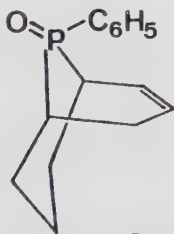
Infolge der Doppelbindung und der damit verbundenen deutlichen Abflachung des Ringes B werden die C-3...C-7-Wechselwirkungen stark vermindert, so daß eine Konformationsänderung des Ringes A ausgeschlossen erscheint.

Diese Überlegungen werden von CUTHBERTSON und MACNICOL¹²⁴⁾ bestätigt, die die Herstellung des Diens (21) beschrieben, einer Verbindung, bei der die C-3...C-7-Wechselwirkungen durch Abflachung der beiden olefinischen Ringe aufgehoben werden.



(21)

Ebenfalls eine deutliche Verminderung der Spannung durch die Abflachung der ungesättigten Brücke stellten WISEMANN und KRABBENHOFT⁵⁹⁾ beim Phosphabicyclus (22) fest.



(22)

123) S.P.FINDLAY, J.Org.Chem. 23,391(1958)

124) E.CUTHBERTSON und D.D.MACNICOL, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1:1893(1974)

Nach diesen Ausführungen dürften die sterischen Verhältnisse an den beiden β -Ketoestern 11 und 12 am besten mit der Form 11A und 12A wiedergegeben sein (s.S.38), da nach Aussage verschiedener Autoren^{125,126)} größere Substituenten am Stickstoff vorwiegend die äquatoriale Lage einnehmen.

1.2. Weiterer Aufbau des tricyclischen Systems 1 aus den β -Ketoestern 11 und 12

Prinzipiell stehen für die Durchführung der Synthese zu 1 oder einem Derivat von 1 aus den beiden β -Ketoestern 11 und 12 zwei Darstellungsmöglichkeiten zur Diskussion (s.Schema 5).

Einmal führt der Weg 1 über eine Substitution am Stickstoff mit einem geeigneten C_2 -Glied zum Aufbau des Ringes C; bei Weg 2 wird die Cyclisierung über eine Kettenverlängerung des Substituenten am C-3 erreicht.

1.2.1. Diskussion von Syntheseweg 1

Ein Ringschluß über eine Kettenverlängerung durch Alkylierung am Stickstoff mit Bromessigester und anschließender DIECKMANN-Ester-Kondensation stellt eine der gebräuchlichsten Synthesen von Chinuclidin-Derivaten dar¹²⁷⁾.

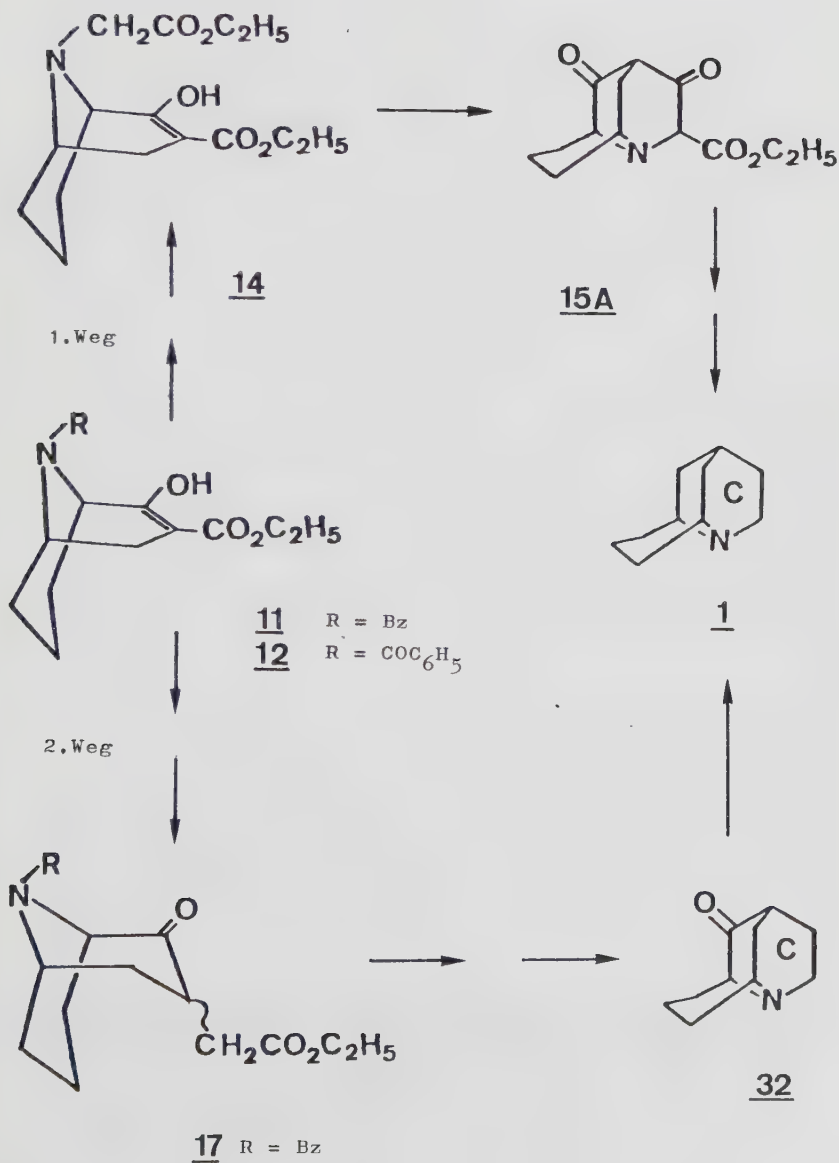
Entscheidend für das Gelingen dieses Syntheseweges sollte der DIECKMANN-Ringschluß zu 15A sein, denn hier wirft sich

125) M.ARONEY und R.J.W.LE FEVRE, J.Chem.Soc. 1960,2161

126) N.L.ALLINGER, J.C.TAI, J.G.D.CARPENTER und F.M.KARKOWSKI, J.Am.Chem.Soc. 87,1232(1965)

127) C.A.GROB und J.ZERGENYI, Helv.Chim.Acta 46,2658(1963)

Schema 5:



die Frage auf, ob ein normaler Verlauf der Cyclisierung zu erwarten ist.

Zu einer Voraussage der Reaktivität läßt sich das IR-Spektrum von 14 heranziehen (s.S. 49). Während die Essigsäure-ethylestergruppiierung normal bei 1740/cm erscheint, tritt durch die teilweise Einbeziehung des β -Ketoestercarbonyls in ein Konjugationssystem mit einer C=C-Doppelbindung eine Bandenverschiebung nach niederen Frequenzen ein¹²⁸⁾. Eine Erniedrigung der Carbonylfrequenz ist jedoch gleichzusetzen mit einer Abnahme der Carbonylaktivität der Estergruppe, die in den Chelatkomplex integriert ist¹²⁹⁾. Es muß also mit einer starken Verminderung der Reaktionsfähigkeit der β -Ketoestergruppe bei nucleophilen Reaktionen gerechnet werden.

Normalerweise wird die DIECKMANN-Esterkondensation mit Verbindungen durchgeführt, die im CH-aciden Rest zwei acide H-Atome besitzen⁹⁰⁾ (s.S. 31). Im vorliegenden Fall sollte demnach das Produkt 15A entstehen (s.Schema 6).

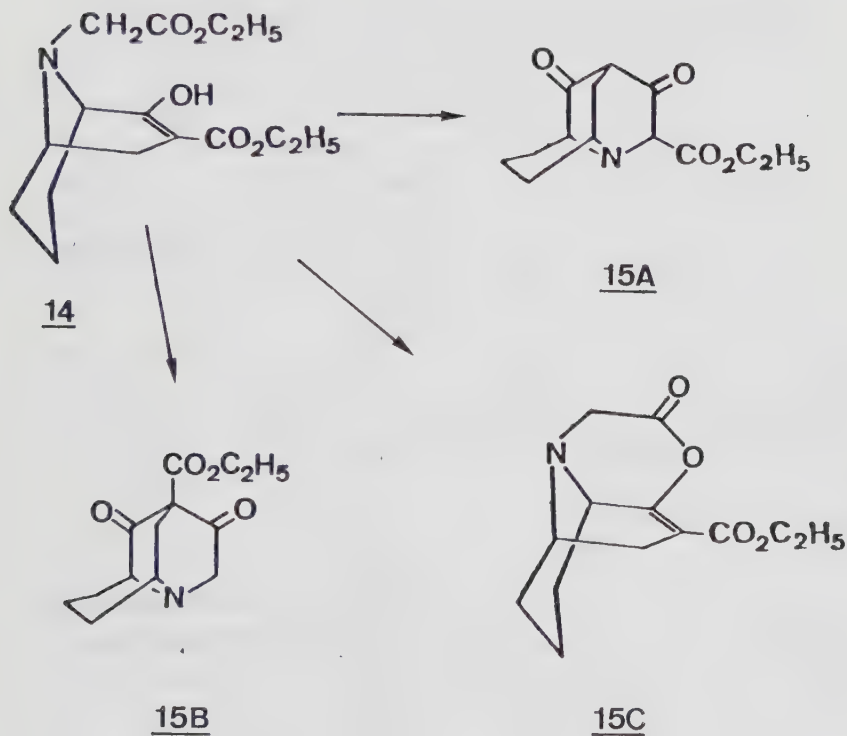
Dieser Reaktionsverlauf kann aber nicht unbedingt erwartet werden. Vielmehr dürfte durch die Abschwächung der Carbonylaktivität der β -Ketoestergruppe ein Angriff des Essigsäureestercarbonyls an der Methylenkomponente der β -Ketoestergruppe mit nur einem aciden Wasserstoff überwiegen (15B).

Auf Grund der bestehenden Tautomerie zwischen der Keto- und Enolform ist es aber keineswegs vorhersehbar, zu welchem Produkt die Kondensation führt. Neben dem zu erwartenden β -Ketoester 15B kann die Entstehung des Lactons 15C zumindest nicht ausgeschlossen werden. Somit sind bei der Reaktion von 14 zu 15 mehrere Reaktionsprodukte denkbar.

128) H.BROCKMANN und B.FRANCK, Naturwissenschaften 42,70(1955)

129) H.A.STAAB und G.SEEL, Liebigs Ann.Chem. 612,187(1958)

Schema 6:



1.2.2. Diskussion von Syntheseweg 2

Alkylierungen von β -Ketoestern im Sinne einer Kettenverlängerung werden von vielen Autoren beschrieben^{100,130-132}.

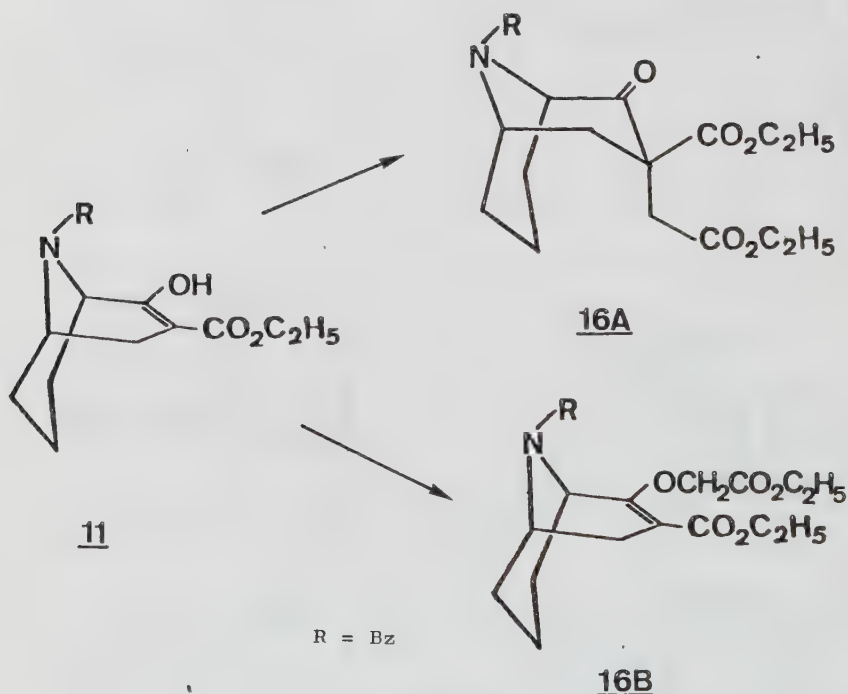
Bei der großen Zahl der erfolgreich verlaufenen derartigen

130) F.RAMIREZ und J.W.SARGENT, J.Am.Chem.Soc. 77,6297(1955)

131) W.KISSING und B.WITKOP, Chem.Ber. 108,1623(1975)

132) A.CHATTERJEE, S.BANERJEE und D.BANERJEE, Tetrahedron Lett. 1965,3851

Umsetzungen fällt jedoch auf, daß die Reaktionsbedingungen sehr unterschiedlich sind und bis auf wenige Ausnahmen^{100,133)} kein einheitliches Alkylierungsprodukt isoliert wird. Neben der gewünschten C-Alkylierung tritt in wechselnden Mengenverhältnissen auch immer O-alkyliertes Produkt auf.



In verschiedenen Veröffentlichungen^{132,134,135)} werden die günstigsten Bedingungen für die selektive Alkylierung ambidenter Anionen besprochen. Danach sollten C-alkylierte

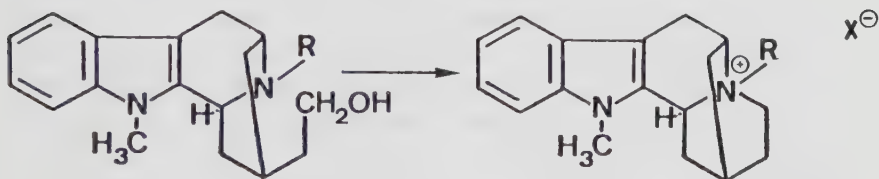
133) K.B.BECKER, *Helv.Chim.Acta* 60,68(1977)

134) W.J.NOBEL, *Synthesis* 1970,1

135) A.BARCO, S.BENETTI und G.P.POLLINI, *Synthesis* 1973,316

Verbindungen im wesentlichen dann entstehen, wenn in wenig polaren Lösungsmitteln mit metallischem Natrium oder Natriumamid in geringer Konzentration gearbeitet wird. Andere Autoren berichteten von einem hohen Anteil an C-Alkylierung bei der Benutzung von Kaliumcarbonat^{100,135}). Lithiumamid würde die C-Alkylierung am meisten begünstigen, die Reaktionsträgheit der Lithiumsalze mit CH-aciden Verbindungen läßt aber keine guten Ausbeuten erwarten^{132,136}).

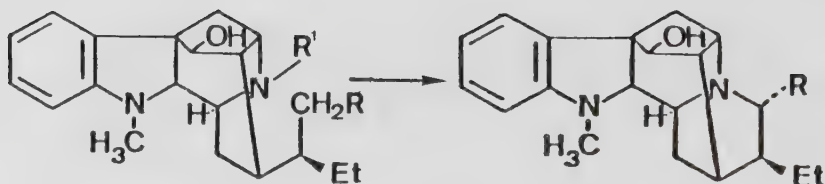
Der weitere Syntheseweg nach Decarboxylierung von 16A zu Verbindung 17 (s.S.52) ergibt sich entsprechend sowohl aus den von YONEDA⁶⁸) für die Darstellung des Sarpagin-Grundgerüsts beschriebenen Reaktionsstufen, als auch aus dem



durch HOBSON und McCLUSKEY¹³⁷) durchgeführten Ringschluß von 21-Iodochanoajmalin ((23)) zum Desoxyajmalin ((24)) bzw. von Dihydrochanoajmalin ((25)) durch Oxidation mit N-Chlorsuccinimid zum Ajmalin ((26)).

136) D.Y.CURTIN, R.J.CRAWFORD und M.WILHELM, J.Am.Chem.Soc. 80,1391(1958)

137) J.D.HOBSON und J.G.McCLUSKEY, J.Chem.Soc.C: 1967,2015



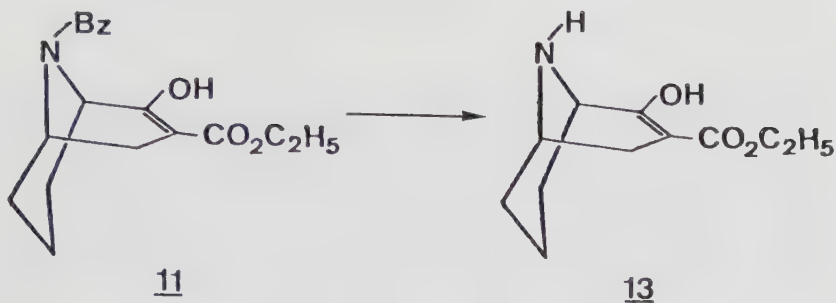
1.3. Durchführung von Syntheseweg 1

1.3.1. Debenzylierung von 11 zu 2-Oxo-9-azabicyclo[3.3.1]-nonan-3-carbonsäureethylester (13)

Um Syntheseweg 1 (s. Schema 5, S. 41) durchzuführen, muß der β -Ketoester 11 vor der N-Alkylierung mit Bromessigester debenzyliert werden. Debenzylierungen gelingen am besten mit Pd/C in alkoholischer Lösung¹³⁸⁾. Das schon bekannte isolierte Produkt⁶³⁾ zeigte bei Zugabe von Eisen(III)-chloridlösung eine tief rotviolette Färbung.

Daß der N-debenzylierte β -Ketoester 13 stark enolisiert vorliegt, kann im IR-Spektrum durch das fast vollständige Fehlen der für nichtenolisierte β -Ketoester charakteristischen Keto- und Estercarbonylfrequenzen bei 1720 und 1740/cm geschlossen werden. Weiterhin tritt im IR-Spektrum die NH-Absorptionsbande bei 3420/cm auf.

¹³⁸⁾ C.A.GROB und K.KOSTKA, Helv.Chim.Acta 53,61(1970)



Im ^1H -NMR-Spektrum von 13 (Abb.7) kann der Enolisierungsgrad nicht festgestellt werden. Infolge schnellen Protonenaustausches zwischen dem Enolproton und dem NH-Proton tritt für beide Protonen ein gemitteltetes Signal bei $\delta = 5,9$ auf, was durch D_2O -Austausch bewiesen wird.

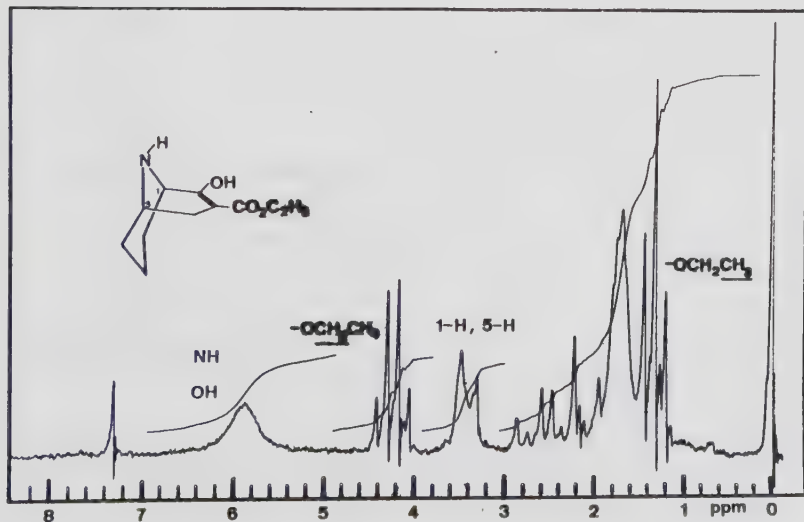
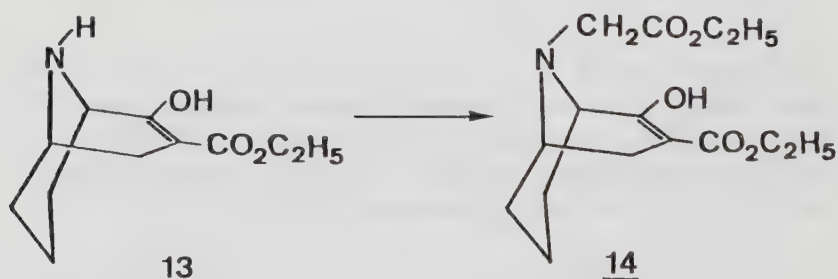


Abb.7: ^1H -NMR-Spektrum von 13 (CDCl_3)

1.3.2. N-Alkylierung von 13 zu 2-Oxo-3-ethoxycarbonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-essigsäureethylester (14)

SCHUMANN²²⁾ alkylierte Nortropin-3-carbonsäureethylester mit Hilfe des Tosylats des Glykolsäureethylesters, um eine Quarternierung des Stickstoffs zu vermeiden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß sich die Stickstoffalkylierung mit Bromessigester unter den Bedingungen, wie sie bei der Benzylierung des Diesters 7 angewendet wurden (s.S.25), gut durchführen ließ.



Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zeigte die Verbindung ebenfalls eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die von WALLMICHATH⁶³⁾ nicht beschrieben wurde. Das Vorliegen der enolischen Struktur wird auch hier sowohl durch IR- als auch durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen bewiesen.

Das IR-Spektrum (Abb.8) zeigt neben den für enolische β -Ketoester charakteristischen Absorptionen eine weitere Bande bei 1750/cm, die der neu ins Molekül eingeführten Estercarbonylgruppe zugeordnet wird. Dafür tritt die im IR-Spektrum von 13 sichtbare NH-Schwingung bei 3420/cm nicht mehr auf.

Die vollständig verlaufene N-Alkylierung wird auch durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums (Abb.9) bestätigt.

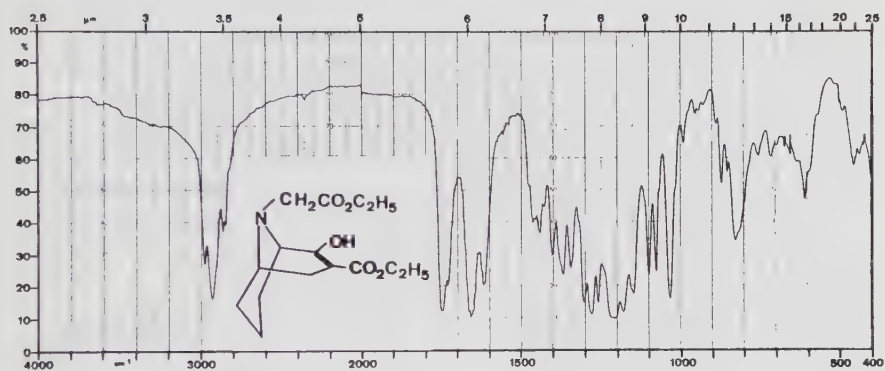


Abb. 8: IR-Spektrum von 14 (Film)

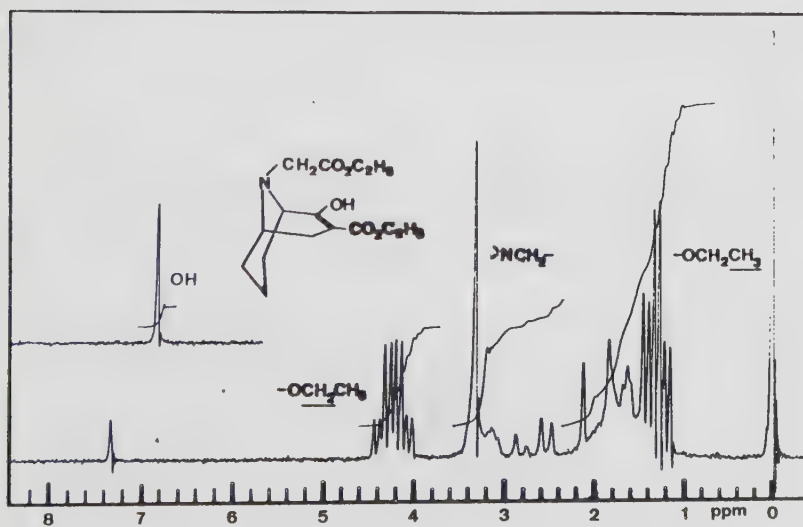
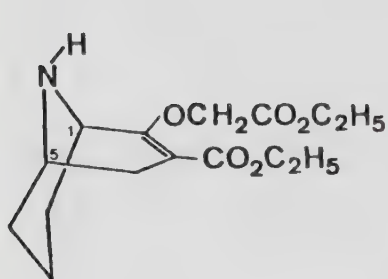
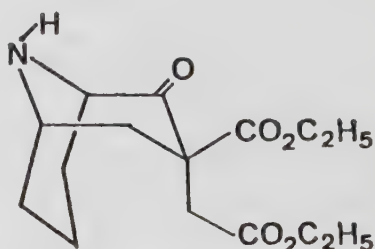


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 14 (CDCl_3)

Das Singulett bei $\delta = 3,4$ kann, wie Vergleiche an entsprechenden Verbindungen zeigen¹³⁹⁾, den beiden Protonen der N-Methylengruppe zugeordnet werden. Die chemische Verschiebung der Methylenprotonen in den möglicherweise entstandenen Produkten 14A und 14B unterscheiden sich dagegen beträchtlich und würden als Singulett bei $\delta = 4,3$ bzw. $\delta = 2,7$ auftreten und können somit ausgeschlossen werden¹³⁹⁾.



14A



14B

Die quantitative Lage des Keto-Enolgleichgewichts ergibt durch Integralvergleich, daß die Enolform zu über 90 % vorliegt.

1.3.3. Ringschlußversuch von 14 zum 2,10-Dioxo-8-azatri-cyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecan-9- bzw. 1-carbonsäure-ethylester (15A) bzw. (15B)

Wie auf S.40 erläutert wurde, können bei Verbindung 14 infolge der Tautomerie zwischen Keto- und Enolform mehrere Cyclisierungsprodukte entstehen.

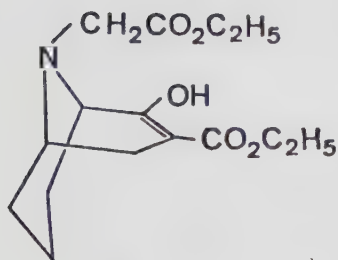
Sowohl bei der DIECKMANN-Esterkondensation mit NaH/THF als auch mit Kaliumcarbonat/Aceton unter verschiedenen Reak-

139) H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1973

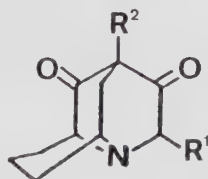
tionsbedingungen entstanden nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen neben dem Ausgangsprodukt noch sechs weitere Verbindungen.

Der Versuch, das Mehrkomponentengemisch aufzutrennen und zu identifizieren, gelang nicht, da die Substanzflecken ähnliche R_f-Werte hatten und sich stark überlagerten. Eine GC-Untersuchung lieferte nur Zersetzungsprodukte.

Die bei den Ringschluß entstandenen verschiedenen Verbindungen verdanken ihre Entstehung offenbar dem durch die ambidente Funktion des β -Ketoesters bedingten nicht einheitlichen Reaktionsverlauf (s.S.40).

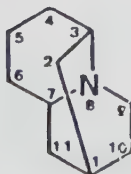
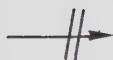


14



15A $R^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$

15B $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$



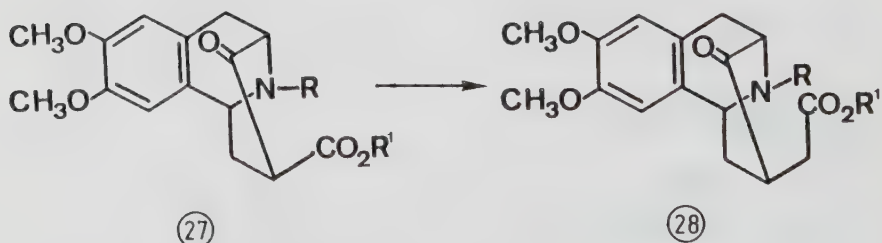
1

1.4. Durchführung von Syntheseweg 2

1.4.1. Darstellung von 2-Oxo-9-benzyl-9-azabicyclo- [3.3.1]nonan-3-essigsäureethylester (17) aus 11

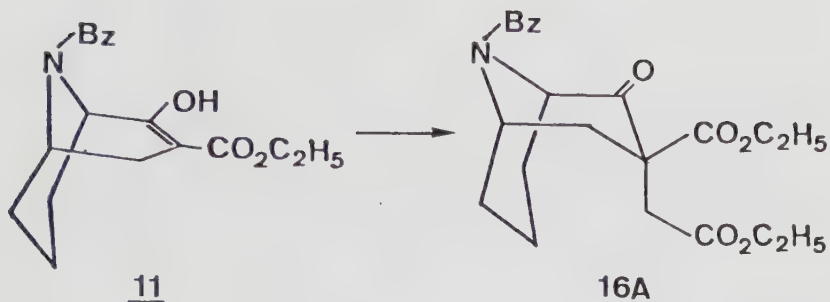
Bei der Alkylierung am C-3 des β -Ketoesters 11 mit Halogenessigestern muß nach den Ausführungen von S.43 immer mit einer störenden O-Alkylierung gerechnet werden.

YONEDA⁶⁹⁾ konnte (28) nur in 25proz. Ausbeute aus dem β -Ketoester (27) durch Alkylierung und anschließender Decarboxylierung gewinnen.



Nach zahlreichen Versuchen wurde in der Arbeitsvorschrift von KUEHNE¹⁴⁰⁾ eine Methode gefunden, die durch Umsetzung von 11 mit Iodessigester und LiNH_2 in Benzol/DMF hauptsächlich C-alkyliertes Produkt 16A lieferte. Die nicht erwünschte O-alkylierte Verbindung wurde durch Schütteln mit 2N-HCl und anschließender Vakuumdestillation im Kugelrohr entfernt¹³²⁾. Die Ausbeute an 16A betrug allerdings auf Grund der schon erwähnten Reaktionsträgheit des Lithiumsalzes von 11 und der störenden O-Alkylierung nur 40 %.

¹⁴⁰⁾ M.E.KUEHNE, J.Org.Chem. 35, 171(1970)



Verbindung 16A wurde als Base charakterisiert, da bei dem Versuch, feste Derivate herzustellen, nur schmierige, nicht kristallisierende Salze entstanden. Diese Beobachtung wurde früher schon in unserem Arbeitskreis gemacht⁶³⁾.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 16A (Abb.10) erscheint das AB-System der Methylenprotonen des Essigsäureethylesterrestes infolge

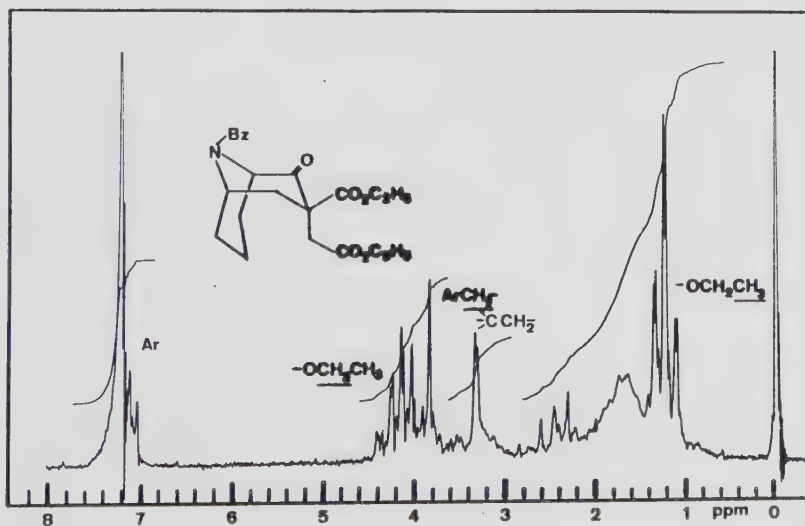
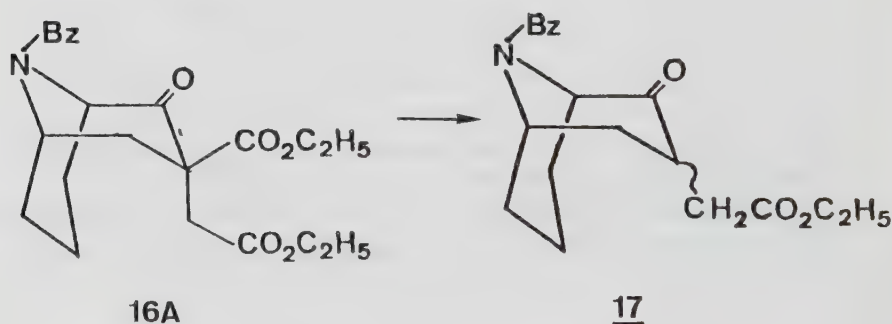


Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum von 16A (CDCl_3)

des Anisotropieeffekts der Carbonsäureestergruppe anstatt bei $\delta = 2,5$ wie in der Literatur beschrieben¹³³⁾ bei tieferem Feld. Die Methylenprotonen treten auf Grund ihrer diastereotopen Eigenschaften als AB-System auf.

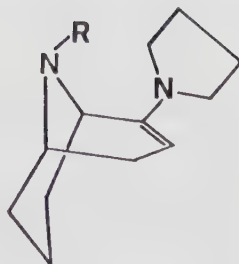
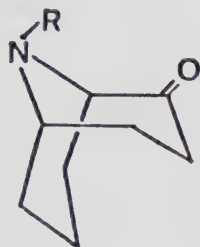
Der Diester 16A wurde anschließend nach der üblichen Methode verseift, decarboxyliert und die dann entstandene Aminosäure mit Ethanol/Schwefelsäure zu 17 verestert.



Verbindung 17⁶³⁾ wurde durch Elementaranalyse sowie durch IR- und ¹H-NMR-Spektren charakterisiert. Das ¹H-NMR-Spektrum ist jedoch zu komplex, um eine Aussage über die Stellung der Essigsäureethylestergruppierung machen zu können.

Die Ausbeute an 17, bezogen auf den β -Ketoester 11, lag unter 20 % und war zu gering, um die weiteren Syntheseschritte durchführen zu können (s.S.45). Da eine Wiederholung dieser Versuche keine besseren Ergebnisse erbrachte, wurde versucht, die nach Decarboxylierung von 11 und 12 entstandenen Ketone 18 und 19 mit Pyrrolidin in die entsprechenden Enamine 20 und 21 überzuführen¹⁴¹⁾. Die anschließende Alkylierung von 20 und 21 mit Bromessigester zu den γ -Ketoestern gelang nur mit dem Enamin 20. Diese Reaktionsfolge hat jedoch gezeigt, daß die Ausbeute an Verbindung 17 auf diesem Wege nicht zu steigern war.

141) E.D.BERGMAAN und Y.MIGRON, Tetrahedron 32,2617(1976)

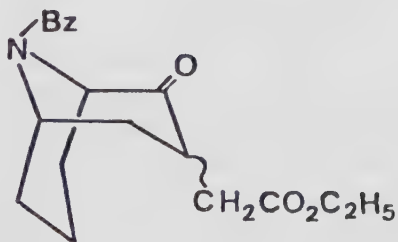


18 R = Bz

19 R = COC₆H₅

20 R = Bz

21 R = COC₆H₅

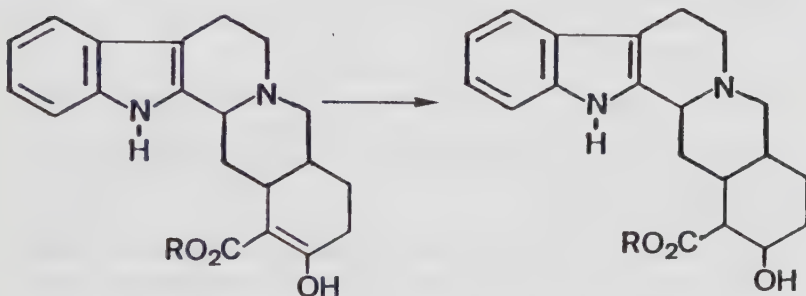


17

Auf Grund der nicht einheitlich verlaufenden Alkylierung des β -Ketoesters 11 durch α -Halogenester und der damit verbundenen niedrigen Ausbeute wurde dieser Syntheseweg abgebrochen. Stattdessen wurde versucht, das tricyclische System 1 über eine Reduktion der Ketofunktion der β -Ketoester 11 und 12 darzustellen.

Obwohl die Hydrogenolyse von Dithioethylenketalen erfolgreich zur Reduktion von β -Ketoestern eingesetzt wurde¹⁴⁷⁾, war die Durchführung dieser Reaktion mit 11 nicht möglich, da die Thioketalisierung dieser Verbindung unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen mißlang.

Viele Autoren wählten bei Reduktion der Ketofunktion von β -Ketoestern zur Methylengruppe den Umweg über die β -Hydroxyester. Neben RANEY/Nickel¹⁴⁸⁾ und Platindioxid wurde dafür in jüngerer Zeit Natriumborhydrid¹⁴⁹⁾ eingesetzt, z.B.:



Anschließend an die Reduktion wird dann formal Wasser abgespalten und die entstandene Doppelbindung hydriert. Auch hier führte sowohl die katalytische Hydrierung des β -Ketoesters 11 mit RANEY/Nickel oder Platindioxid als auch die Reduktion mit Natriumborhydrid trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten β -Hydroxyester, sondern zu nicht identifizierbaren Produktgemischen.

147) K.MORI und M.MATSUI, Tetrahedron 24,3095(1968)

148) B.MATKOVICS, M.HALMOS und I.WEISZ, J.Prakt.Chem. 12,290(1961)

149) C.SZANTAY, L.SZABO, J.TOTH, L.TUKE und P.KOLONITS, Chem.Pharm.Bull. 23,2634(1975)

Ein weiteres selektiv wirkendes Reduktionsmittel stellt das Natriumcyanoborhydrid dar^{150,151)}, das u.a. auch bei β -Ketoestern erfolgreich für die Reduktion des Ketocarbonyls zur Methylengruppe eingesetzt wurde¹⁵²⁾.

Die Umsetzungen von Verbindung 11 nach diesen Literaturangaben führten jedoch nur zu zähen dunkelbraunen Rohprodukten, die mit den verfügbaren Trennmethode n nicht analysenrein darzustellen waren.

1.5.1. Darstellung von 22 und 23 aus dem β -Ketoester 12 und Reduktionsversuche dieser Verbindungen mit Lithium/Ammoniak

COATES und SHAW¹⁵³⁾ beschrieben eine weitere Möglichkeit, einen β -Ketoester trotz sterischer Behinderung der Ketocarbonylfunktion durch Reduktion in einen gesättigten Ester überzuführen.

Diese Methode besteht zunächst in der Alkylierung des Natriumsalzes des β -Ketoesters mit Monochlordimethylether bzw. in der Acylierung mit Acetylchlorid in HMPT bzw.

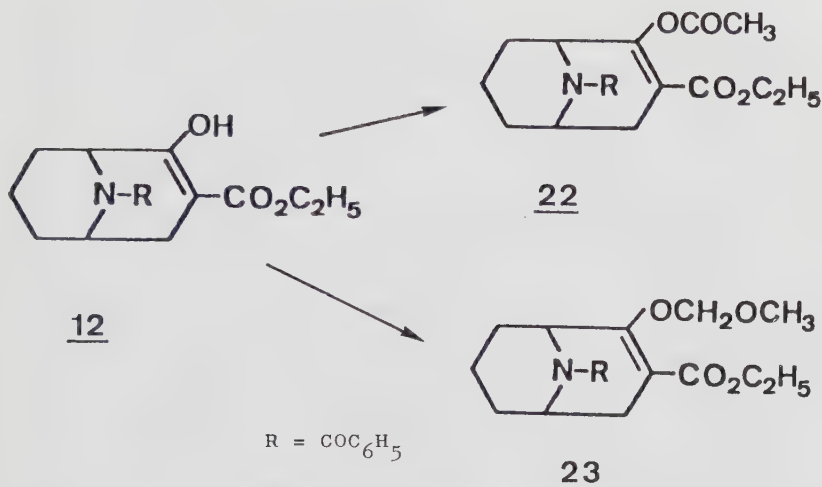
1,2-Dimethoxyethan zum Enolacetat 22 bzw. zum Enolacetal 23. Der Enolether wird dann ohne weitere Reinigung zur Reaktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak eingesetzt, wodurch eine Reduktion zum gesättigten Ester erreicht werden kann. Dieser Vorschrift folgend wurde das Natrium Salz des β -Ketoesters 12 sowohl durch Zugabe von Monochlordimethylether als auch durch Zugabe von Acetylchlorid in die entsprechenden O-substituierten Produkte überführt.

150) R.F.BORCH, M.D.BERNSTEIN und H.D.DURST, J.Am.Chem. Soc. 93,2897(1971)

151) C.F.LANE, Synthesis 1975,135

152) R.O.HUTCHINS, C.A.MILEWSKI und B.E.MARYANOFF, J.Am. Chem.Soc. 95,3662(1973)

153) R.M.COATES und J.E.SHAW, J.Org.Chem. 35,2597 und 2601 (1970)



Für Verbindung 23 sind im IR-Spektrum die zwei Banden im Bereich von 1625 und 1710/cm charakteristisch, wobei die im höheren Frequenzbereich auftretende der Estergruppierung, die zweite der Benzoylfunktion zuzuordnen ist. Bei Verbindung 22 tritt zusätzlich eine Absorption bei 1765/cm auf, die die Valenzschwingung des Estercarbonyls am C-2 darstellt. Auffallend im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 23 (Abb. 11) ist die magnetische Nichtäquivalenz sowohl der Methyl- als auch der Methylenprotonen in der Seitenkette am C-2. So treten anstatt der erwarteten Singulets jeweils zwei verbreiterte Dubletts bei $\delta = 5$ für die Methylenprotonen und bei $\delta = 3,4$ für die Methylgruppe auf. Hier erscheint eine Rotationsbehinderung des N-Benzoylsubstituenten wegen der zusätzlichen Seitenkette am C-2 wahrscheinlich.

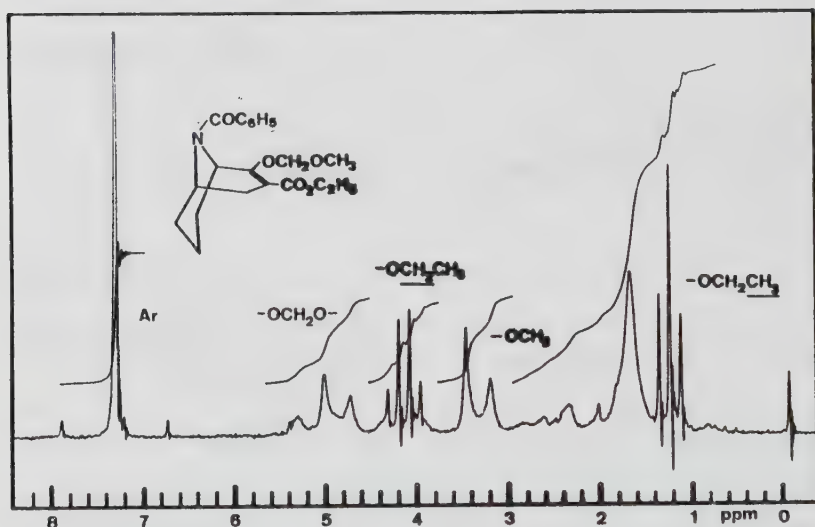
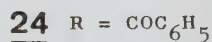
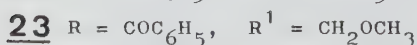
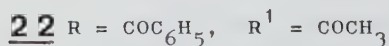


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 23 (CDCl_3)

Die beiden Verbindungen 22 und 23 wurden jeweils zur Reduktion nach dem angegebenen Verfahren¹⁵³⁾ eingesetzt. Die nach der Aufarbeitung erhaltenen Reaktionsprodukte ließen auf Grund der IR-spektroskopischen Untersuchungen eine gelungene Reduktion vermuten, eine Reinigung des Mehrkomponentengemischs mit Hilfe der Säulenchromatographie war jedoch nicht erfolgreich.

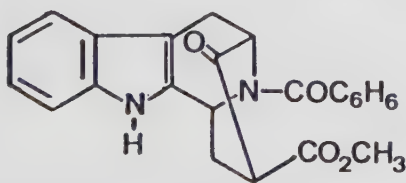


Als Begründung für das Scheitern der Reduktion muß die ausgeprägte Enolisierungstendenz der β -Ketoester 11 und 12 gesehen werden (s.S.32), die mit einer relativ hohen Stabilität des konjugierten Chelats gleichzusetzen ist.

Solche Beobachtungen sind auch von Umsetzungen an ähnlichen Systemen bekannt.

So berichteten ALDER und Mitarbeiter⁷⁹⁾ über erfolglose Reduktionsversuche am Pseudopelletierin-2-carbonsäure-ester (s.S.33) und schrieben diese Tatsache der hohen Chelatbildungstendenz zu.

Verbindung (29)¹⁰¹⁾, die sich nur durch einen anellierten Indolring vom β -Ketoester 12 unterscheidet, ging weder eine Reaktion mit Ethylenglykol zum entsprechenden Ketal ein, noch zeigte sie andere Carbonyleigenschaften. Auch hier wird eine starke Chelatbildung für das ungewöhnliche Reaktionsverhalten von (29) verantwortlich gemacht.

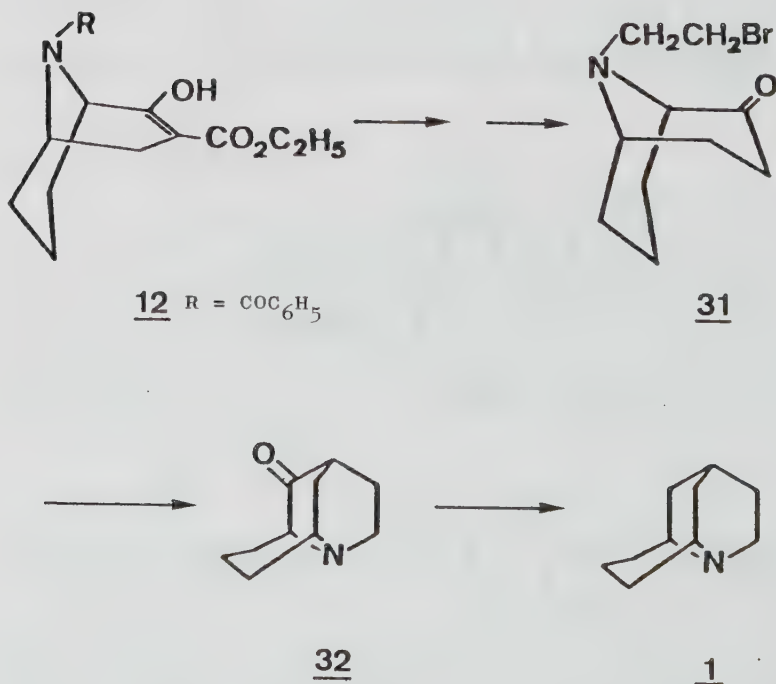


(29)

1.6. Darstellung von 1 durch Cyclisierung von 9-(β -Bromethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (31)

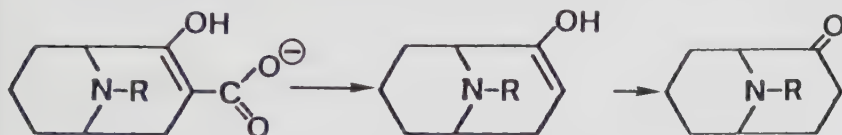
Die Reduktion der Ketofunktion zur Methylengruppe in den beiden β -Ketoestern 11 und 12 führte trotz Anwendung verschiedenster Methoden unter vielfach variierten Reaktionsbedingungen nicht zum Erfolg.

Da aber die Ketogruppe in den Bicyclen 11 und 12 eine weitere Synthese zum Tricyclus 1 behindern würde (s.S.52), sollte nun nach Abspaltung der Estergruppe versucht werden, über die N-(β -Halogenethyl)-Verbindung 31 eine Cyclisierung zu 32 zu erreichen.

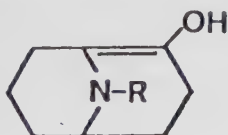


1.6.1. Decarboxylierung und Debenzoylierung von 12 zu 9-Azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (26)

Decarboxylierungen von enolisierbaren β -Ketoestern verlaufen meist unter relativ milden Bedingungen. Als Mechanismus wird ein enolisches Zwischenprodukt postuliert, das unter Einwirkung von Säuren leicht CO_2 abspaltet¹⁵⁴⁾.



β -Ketoester, deren Estergruppe am Brückenkopf eines bicyclischen Systems stehen, verlangen drastischere Reaktionsbedingungen¹⁵⁵⁾, da hier eine Enolbildung zu einer Verletzung der BREDT-Regel führen würde^{24, 156)}.



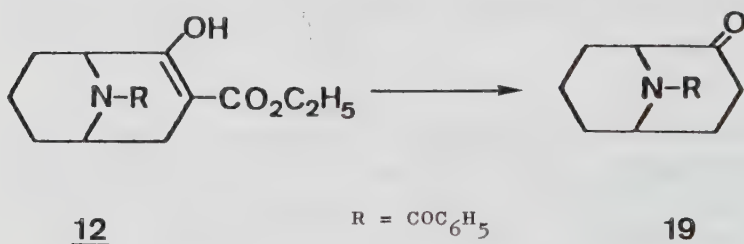
Wie HOBSON und Mitarbeiter¹⁰¹⁾ am Beispiel des β -Ketoesters (29) (s.S.61) zeigen konnten, ist es möglich, das entsprechende Aminoketon in einem Schritt darzustellen, indem man es mit einem Gemisch aus Eisessig und 20proz. Salzsäure erhitzt.

154) F.H.WESTHEIMER und W.A.JONES, J. Am. Chem. Soc. 63, 3283 (1941)

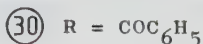
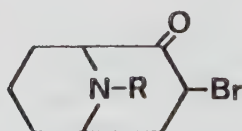
155) J.P.FERRIS und N.C.MILLER, J. Am. Chem. Soc. 85, 1325 (1963)

156) J.BREDT, Liebigs Ann. Chem. 395, 26 (1913)

Neben der unter diesen Bedingungen stattfindenden Hydrolyse und Decarboxylierung der Estergruppierung wird gleichzeitig die Benzoylgruppe abgespalten. Da die angegebenen Ausbeuten sehr niedrig liegen, wurde die Methode von KRAPCHO und LOVEY¹⁵⁷⁾ vorgezogen, die bei der Untersuchung der Decarboxylierungstendenzen von β -Ketoestern eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit feststellten, wenn sie Natriumchlorid in wäßrigem Dimethylsulfoxid als Reaktionsmilieu verwendeten. In Anlehnung an diese Arbeit gelang die Decarboxylierung zu 19 nahezu quantitativ.



Verbindung 19 wurde schon von HOBSON und Mitarbeitern⁶⁴⁾ durch Hydrolyse und Decarboxylierung des O-Methylethers von 12 bzw. durch Debromierung des α -Bromketons (30) dargestellt.

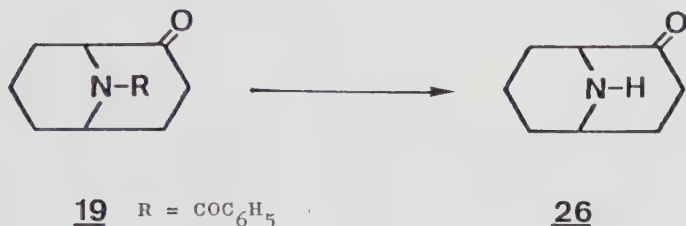


Um aus 19 das gewünschte sekundäre Aminoketon 26 zu erhalten, wurde nach Angaben von STORK und McELVAIN¹⁵⁸⁾ mit

157) A.P.KRAPCHO und A.J.LOVEY, Tetrahedron Lett. 29, 957 (1973)

158) G.STORK und S.M.McELVAIN, J.Am.Chem.Soc. 68, 1053 (1946)

20proz. Salzsäure erhitzt. Da die entstandene Base 26 sehr hygroskopisch ist und sich an der Luft sofort verfärbt, wurde die Verbindung als Hydrochlorid analysiert.



Die Struktur von 26 wird durch Anwendung spektroskopischer Methoden gesichert. Im IR-Spektrum treten bei 3330/cm die NH-Absorption und bei 1715/cm die intensive Carbonylbande auf.

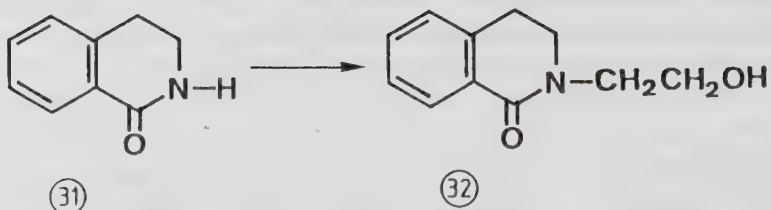
Das ^1H -NMR-Spektrum von 26 zeigt bei $\delta = 2,0$ das Signal der NH-Gruppe, das nach Zugabe von D_2O verschwindet. Bei $\delta = 3,4$ erscheinen die beiden Brückenkopfprotonen, während die Methylenprotonen am C-3 durch den Anisotropieeffekt der Carbonylfunktion paramagnetisch verschoben sind und bei $\delta = 2,5$ in Resonanz treten.

1.6.2. Alkylierung von 26 zum 9-(β -Hydroxyethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (27)

Die Alkylierung zu 26 kann durch Umsetzung von 26 sowohl mit Ethylenchlorhydrin als auch durch Addition von Ethylenoxid erfolgen.

SCHNEIDER und MÜLLER¹⁵⁹⁾ erhielten auf beiden Wegen in guten Ausbeuten aus (31) das erwartete Tetrahydroisochinolin-derivat (32).

159) W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Chem. Ber. 93, 1579 (1960)



Da andere Autoren¹⁶⁰⁾ zur Alkylierung überwiegend Ethylenoxid einsetzten, wurde dieser Methode der Vorzug gegeben. Unter den dort angegebenen Reaktionsbedingungen konnte aus 26 durch Addition von Ethylenoxid der entsprechende Aminoalkohol 27 in 50proz. Ausbeute dargestellt werden.



Im IR-Spektrum wurden die erwarteten Absorptionen bei 3350/cm für die OH-Gruppe und bei 1715/cm für die Carbonylfunktion beobachtet.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 27 (Abb.12) weisen die Signale eine genügend große Differenz in der chemischen Verschiebung auf, so daß eine direkte Analyse des Spektrums möglich ist. So erscheinen die Methylenprotonen in Nachbarstellung zum Stickstoff bei $\delta = 2,8$, während die zur alkoholischen Gruppe benachbarten zwei Protonen auf Grund der gegenüber dem Stickstoff erhöhten Elektronegativität des Sauerstoffs eine starke Verschiebung des Triplets nach tieferem Feld zeigen

160) M.E.FREED und A.R.DAY, J.Org.Chem. 25, 2108 (1960)

und bei $\delta = 3,5$ auftreten. Das scharfe Signal der OH-Gruppe erscheint bei $\delta = 2,5$ und wird durch Austausch mit D_2O identifiziert.

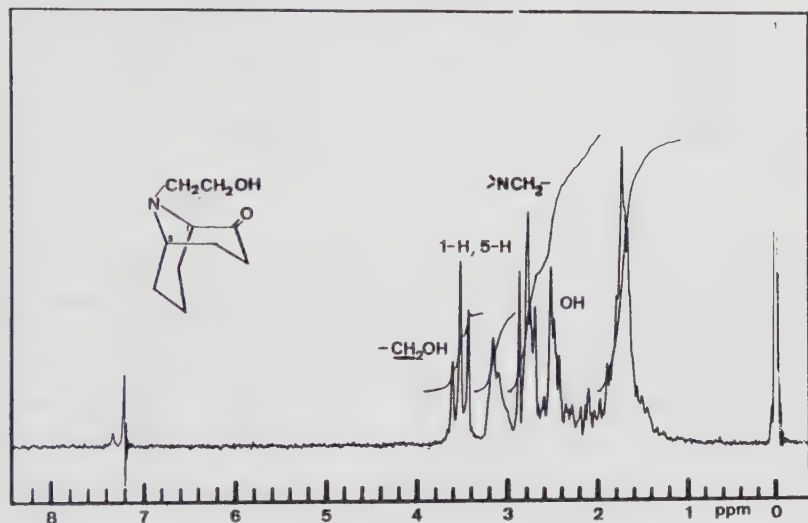
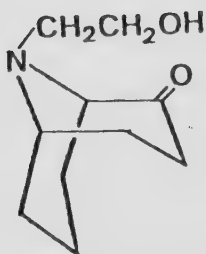


Abb. 12: 1H -NMR-Spektrum von **27** ($CDCl_3$)

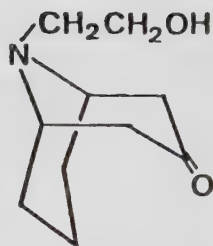
1.6.3. Synthese von N-(β -Hydroxyethyl)-9-azabicyclo-[3.3.1]nonanon-(3) (**28**)

Da der Aminoalkohol **27** nur in begrenzter Menge zur Verfügung stand, wurden die nächsten Syntheseschritte am gut zugänglichen N-(β -Hydroxyethyl)-norgranatanon-(3) **28** durchgeführt.

Verbindung **28** ist ein Strukturisomeres von **27**. Somit dürfen sich die vom Hydroxyketon **28** ausgehenden Reaktionen mit großer Wahrscheinlichkeit auf das entsprechende in 2-Stellung substituierte Norgranatansystem übertragen lassen.



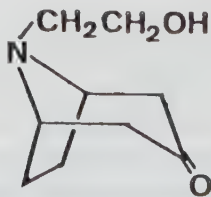
27



28

Substituierte Norgranatanone-(3) werden nach ROBINSON¹⁶¹⁾ und SCHÖPF⁷⁸⁾ leicht aus den entsprechenden Dialdehyden durch Kondensation mit dem gewünschten Amin und Acetondicarbonsäure synthetisiert. Anderen Autoren gelang der Zugang zu diesem System durch doppelte MICHAEL-Addition von Cyclooctadienon-(2,7) mit dem entsprechenden Amin^{59,80)}.

Auf der Suche nach lokalanästhetisch wirksamen Estern der Nortropanreihe beschrieben HEUSNER und Mitarbeiter¹⁶²⁾ eine Einstufen-Synthese von N-(β-Hydroxyethyl)-nortropanon-(3) (33).



(33)

Nach diesen Ergebnissen wurde Verbindung 28 durch Umsetzung von 2-Ethoxy-2,3-dihydro-γ-pyran, das als Enoether leicht

161) R.ROBINSON, J.Chem.Soc. 1917, 762 und 876

162) A.HEUSNER, W.SCHULZ und K.ZEILE, Arch.Pharm. 294, 273(1961)

zum Glutardialdehyd hydrolysiert werden kann, mit Aminoethanol und Acetondicarbonsäure in einer MANNICH-Reaktion erhalten.

Da die Base 28 sowohl nach Vakuumdestillation als auch durch Umkristallisieren nicht rein darzustellen war, wurde die Substanz als Hydrobromid elementaranalytisch charakterisiert.

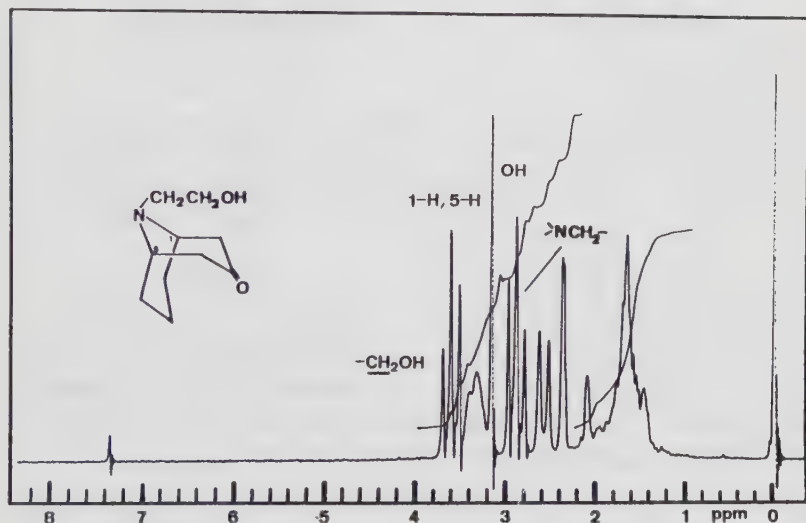
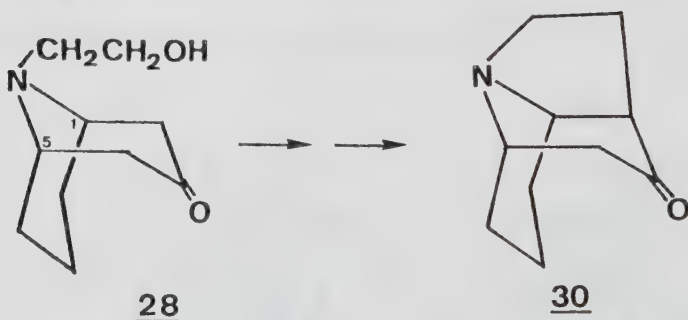


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 28 (Rohprodukt in CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 28 (Abb. 13) kommt der symmetrische Bau des Moleküls zum Ausdruck. So treten die Protonen der beiden Methylengruppen in der N-Seitenkette im Gegensatz zu Verbindung 27 (s.S.66) als Triplets bei $\delta = 2,9$ bzw. $\delta = 3,6$ auf, wobei das Signal bei tieferem Feld den zur Hydroxylgruppe benachbarten Methylenprotonen zuzuordnen ist. Das scharfe Signal des mit D_2O austauschbaren Protons der alkoholischen Gruppe erscheint bei $\delta = 3,2$. Das Multiplett bei $\delta = 3,3$ gehört zu den beiden Brückenkopfprotonen.

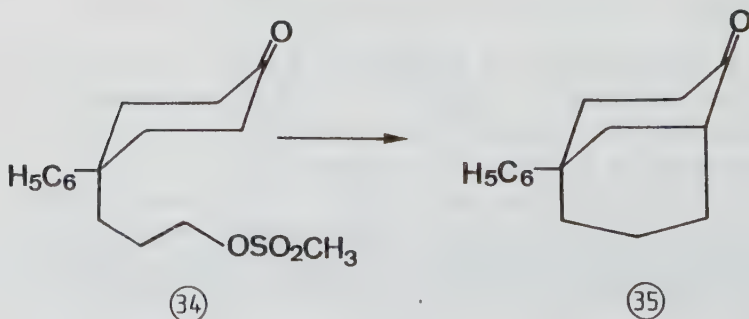
1.6.4. Bromierung von 28 zu N-(β -Bromethyl)-9-azabicyclo-[3.3.1]nonanon-(3) (29)

Um den geplanten Ringschluß zu Verbindung 30 durchführen zu können, muß die alkoholische Gruppe in 28 durch eine Gruppe geringerer Nucleophilie ausgetauscht werden.



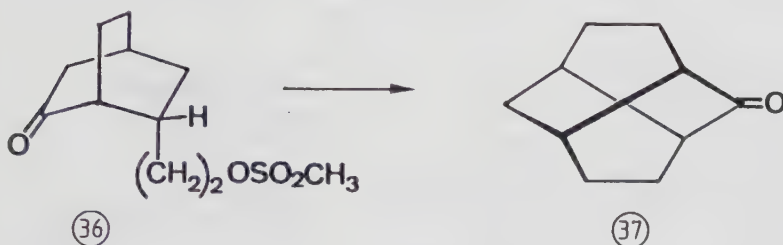
Das erreicht man z.B. durch Veresterung der Hydroxylgruppe mit Halogenverbindungen oder mit Methansulfonsäurechlorid, die dadurch zur intramolekularen Alkylierung mit der CH-aciden Komponente befähigt sein sollte.

LEDNICER¹⁶³⁾ setzte z.B. bei der Darstellung des bicyclischen Ketons (35) die Methansulfonylverbindung (34) ein.

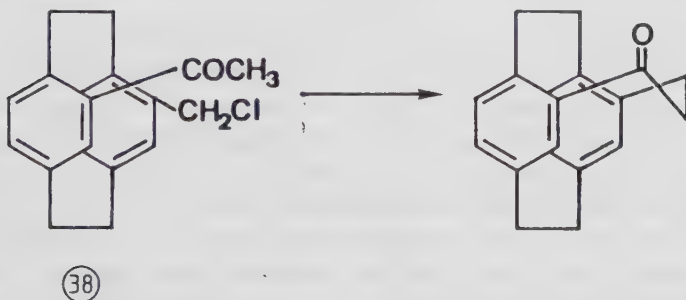


163) D.LEDNICER, J.Med.Chem. 20, 171 (1977)

Verschiedenen Autoren gelang die Cyclisierung von (36) zum Twistanon-(2) ((37))^{164, 165)}.



Die intramolekulare Alkylierung des Enolats von (38) wurde dagegen unter Verwendung eines Chloridions als Abgangsgruppe durchgeführt¹⁶⁶⁾.



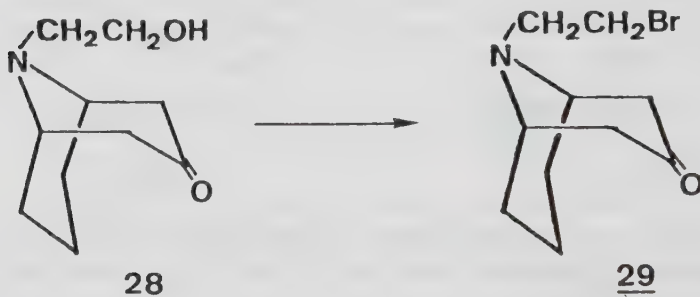
Nach diesen Beispielen sind keine großen Reaktionsunterschiede zwischen den Halogen- und Sulfonsäureestern zu erwarten, sodaß sich auf einem dieser Wege auch der Alkohol 28 verestern lassen sollte. Sowohl die Reaktionen mit Thionylchlorid in verschiedenen Lösungsmitteln als auch mit Methansulfonsäurechlorid in Pyridin führten zu keinem Ergebnis. Nach weiteren erfolglosen Versuchen wie z.B. Ver-

164) H.W.WHITLOCK, Jr., J.Am.Chem.Soc. 84, 3412 (1962)

165) K.ADACHI, K.NAEMURA und M.NAKAZAKI, Tetrahedron Lett. 1968, 5467

166) E.A.TRUESDALE und D.J.CRAM, J.Am.Chem.Soc. 95, 5825 (1973)

wendung azeotroper Bromwasserstoffsäure¹⁶⁷⁾ oder von PCl_3 in DMF mit ZnCl_2 ¹⁶⁸⁾ gelang schließlich nach Angaben von WINTERFELD und FLICK¹⁶⁹⁾ die Halogenierung von 28 mit PBr_3 in Benzol in 60proz. Ausbeute zu 29.



Verbindung 29 wurde als Hydrobromid analysiert. Beim Versuch, die freie Base nach Alkalisieren durch Extraktion mit Ether zu erhalten, trübte sich die organische Phase sofort in zunehmendem Maß, was vermutlich auf eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion zurückzuführen ist^{170, 171)}.

Verbindung 29 stellt ein β -Halogenalkylamin dar, bei dem unter alkalischen Bedingungen die Reaktivität der Halogenatome durch die Bildung cyclischer Quartärsalze beträchtlich gesteigert werden kann^{171, 172)} (s.S.86ff.).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Rohprodukt der Base 29 (Abb. 14) treten die Methylenprotonen in Nachbarstellung zum Brom

167) H.STETTER und K.HECKEL, Chem.Ber. 106, 339(1973)

168) A.G.ANDERSON, Jr., N.E.T.OWEN, F.J.FREENOR und D.ERICKSON, Synthesis 1976, 398

169) K.WINTERFELD und K.FLICK, Arch.Pharm. 289, 448(1956)

170) H.HENECKA, H.HÖRLEIN und K.-H.RISSE, Angew.Chem. 72, 960(1960)

171) A.STREITWIESER, Jr., Chem.Rev. 56, 571(1956)

172) R.C.FUSON und C.L.ZIRKLE, J.Am.Chem.Soc. 70, 2760(1948)

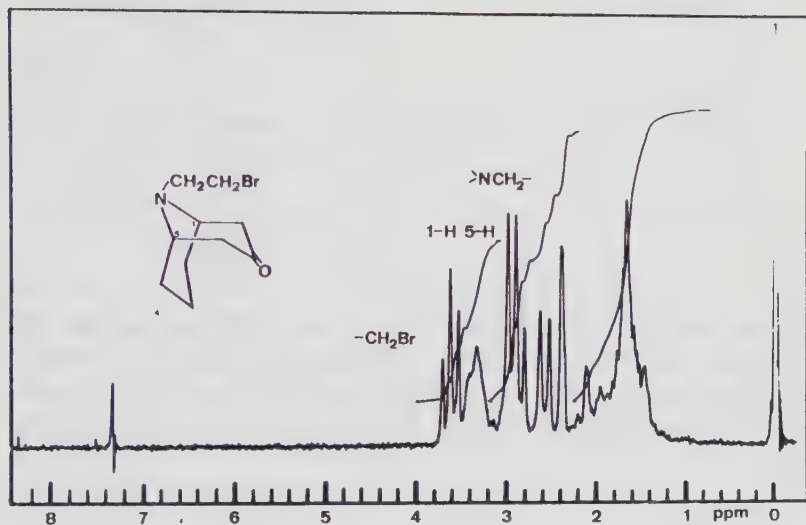
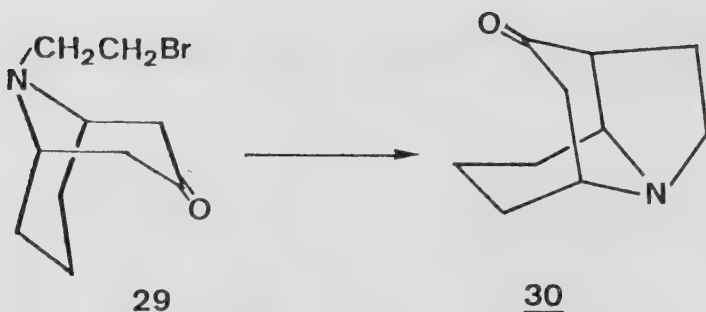


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 29 (Rohprodukt in CDCl_3)

als Triplet bei $\delta = 3,6$ auf, während die zum Stickstoff benachbarten Protonen bei höherem Feld als Triplet bei $\delta = 2,9$ registriert werden. Das Multipllett der Brückenkopffprotonen liegt zwischen diesen beiden Signalen bei $\delta = 3,3$. Durch den induktiven Effekt der benachbarten Carbonylgruppe werden die Methylenprotonen am C-2 und C-4 nach tieferem Feld verschoben.

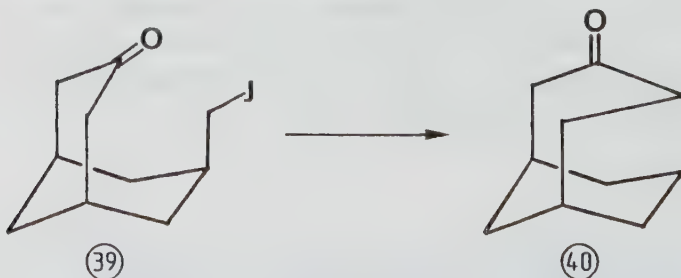
1.6.5. Ringschlußreaktion von 29 zum 9-Azatricyclo-[6.3.0.0^{4,9}]undecanon-(2) (30)

Von den bisher beschriebenen Verfahren, die die Einführung einer Kohlenstoffkette an das α -C-Atom eines Ketons zum Gegenstand hatten, bietet sich die Alkylierung eines Enolats oder eines Enamins für die Cyclisierung zu 30 an.



So werden als reaktionsfähige Zwischenverbindungen zur Einführung einer Alkylgruppe sowohl aus Kaliumhydrid¹⁷³ bzw. aus Kalium-tert-butylat¹⁷⁴) gebildete Kaliumenolate verwendet, als auch aus Keton und sekundärem Amin gebildete Enamine^{175, 176}).

Ringschlüsse, die durch eine intramolekulare C-Alkylierung von CH-aciden Carbonylverbindungen mit Alkylhalogeniden zustande kommen, wurden vielfach durchgeführt^{163, 166, 174}) (s.S.70) LIU und KOVACIC¹⁷⁷) gelang z.B. ein intramolekularer Ringschluß, indem sie das Iodketon (39) mit Kalium-tert-butylat in das Enolat überführten, das dann durch elektrophilen Angriff des alkylierenden Agens zum 4-Protoadamantanon-(4) (40) reagiert.



173) C.A.BROWN, J.Org.Chem. 32, 3913(1974)

174) K.FURUICHI und T.MIRWA, Tetrahedron Lett. 1974, 3689

175) G.STORK und S.R.DAWD, J.Am.Chem.Soc. 85, 2178(1963)

176) J.F.LE BORGNE, T.CUVIGNY, M.LARCHEVEQUE und H.NORMANT, Synthesis 1976, 238

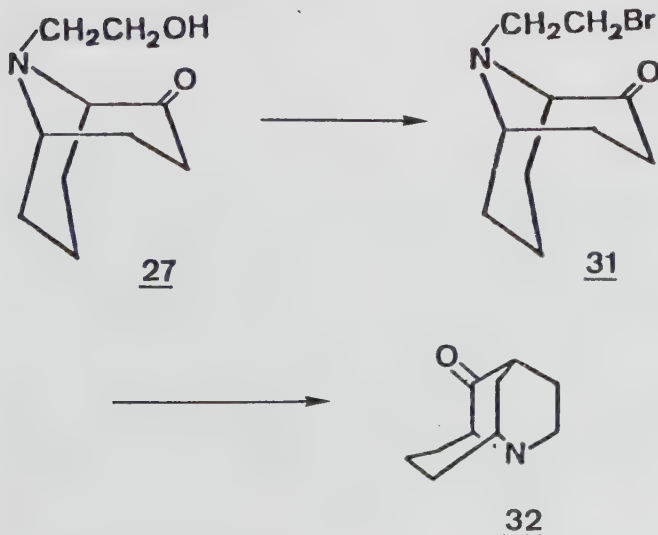
177) J.H.LIU und P.KOVACIC, J.Org.Chem. 38, 3462(1973)

Zur Ringschlußreaktion wurde nach der vorliegenden Literatur das Bromketon 29 mit Kalium-tert -butylat in THF umgesetzt. Der in 40proz. Ausbeute isolierte Tricyclus 30 ist eine hygroskopische Substanz, die bei 22-23°C schmilzt. Wegen seiner hygroskopischen Eigenschaften wurde Verbindung 30 als Hydrochlorid analysiert.

Im IR-Spektrum von 30 wird eine scharfe Carbonylbande bei 1720/cm beobachtet.

Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 30 können die Signale der Ringprotonen auf Grund zu geringer chemischer Verschiebungsdifferenz nicht genau zugeordnet werden. Die Charakterisierung derartiger tricyclischer Verbindungen, wie des Ketons 30, ist besonders dadurch erschwert, daß sie keine bezeichnenden Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufweisen.

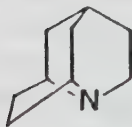
1.6.6. Synthese des tricyclischen Systems 32 aus 27



Da der Ringschluß zu 30 in guten Ausbeuten verlief, wurde analog die gleiche Reaktionsfolge am strukturisomeren Hydroxyketon 27 durchgeführt.

Verbindung 27 ließ sich ebenfalls leicht mit PBr_3 in Benzol halogenieren. Das entstandene β -Halogenamin 31 wurde als Hydrobromid analysiert.

Das Bromketon 31 wurde unter den gleichen Bedingungen zur Cyclisierung eingesetzt wie vorher die entsprechende Verbindung 29 (s.S.75). Das gesuchte tricyclische Aminoketon 32, ein farbloses Öl vom Sdp_{0,5} 125°C, wurde in 50proz. Ausbeute erhalten. Der systematische Name des dieser Verbindung zugrundeliegenden, bisher unbekannten tricyclischen Systems 1 wird in Anlehnung an die IUPAC-Nomenklatur 8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecan bezeichnet und der Kürze halber in Analogie zum Tropachinuclidin ((15)²²) "Granatachinuclidin" (1) genannt.



(15)



1

Das Granatachinuclidon-(2) (32) wurde als Hydrochlorid analysiert. Im IR-Spektrum von 32 ist eine Absorptionsbande starker Intensität bei 1720/cm zu erkennen, die der CO-Valenzschwingung zugeordnet wurde. Das ¹H-NMR-Spektrum (Abb.15) zeigt eine merkliche Vereinfachung gegenüber dem Spektrum der Ausgangsverbindung 31. Im Gegensatz zum ¹H-NMR-Spektrum des tricyclischen Systems 30 (s.S.75) wird im Granatachinuclidon-(2) (32) das Brückenkopfproton am C-1 deutlich abgesetzt als Multiplett bei $\delta = 2,5$ registriert.

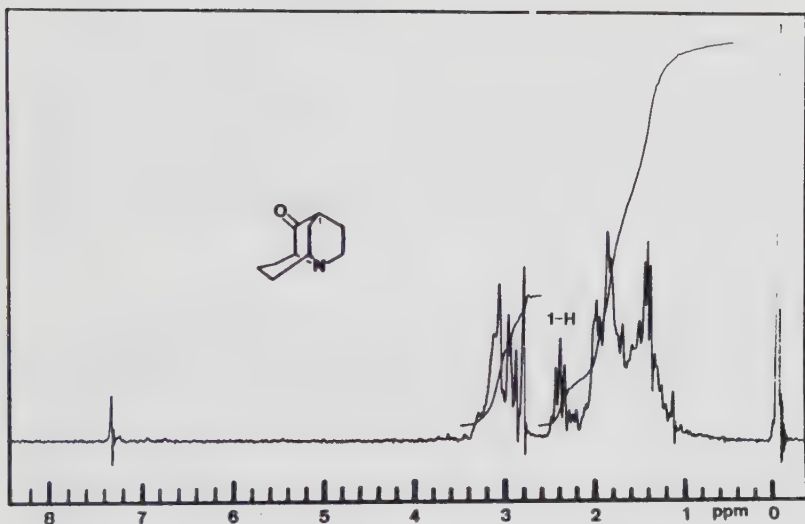


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von **32** (CDCl_3)

Die Tatsache, daß die an dieser Stelle am C-3 der Ausgangsverbindungen **27** und **31** in Resonanz tretenden Protonen nicht mehr erscheinen, kann als Beweis des gelungenen Ringschlusses bewertet werden.

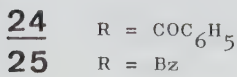
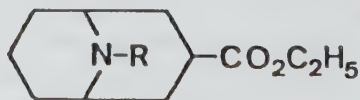
Die beiden Brückenkopfprotonen am C-3 und C-7 treten als Multipllett bei $\delta = 3,2$ auf. Sie werden von den dem Stickstoff benachbarten Methylenprotonen überlagert, die als Tripllett erscheinen und bei $\delta = 3,0$ zentriert sind. Da nur sehr geringe Substanzmengen isoliert werden konnten, war es nicht möglich, weitere Reaktionen am Granatachinucidon-(2) (**32**) durchzuführen.

1.7. Zusammenfassung der Ergebnisse des Abschnitts 1

In Anlehnung an die Arbeiten von WALLMICHATH⁶³⁾, NIKITS-KAYA und RUBTSOV⁶⁵⁾ sowie CALVERT und HOBSON⁶⁴⁾ wurden die bicyclischen Verbindungen 9-Benzyl-2-oxo-9-azabicyclo-[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (11) bzw. 9-Benzoyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylester (12) als Schlüsselsubstanzen für den weiteren Aufbau des tricyclischen Systems 1 in guten Ausbeuten hergestellt. Der Syntheseweg wurde dabei z.T. verändert, sowie die einzelnen Syntheseschritte optimiert.

Von diesen Substanzen ausgehend, gelang es nur über das 9-Azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (27) in einer 11-stufigen Synthese das gewünschte tricyclische System 1, verkörpert im 8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanon-(2) (32) (s.S.76) darzustellen, aber in nur so geringen Mengen, daß damit im Rahmen dieser Arbeit weitere Syntheseschritte nicht durchgeführt werden konnten. Alle anderen Versuche, von Verbindung 11 bzw. 12 zu dem Tricyclus 1 zu gelangen, scheiterten sowohl an den besonderen Eigenschaften der bicyclischen β -Ketoester als auch an den niedrigen Ausbeuten und der Vielzahl der Syntheseschritte, wie z.B. bei der Kettenverlängerung am C-3 mit Bromessigester über die Enamine 20 und 21 bzw. über die nicht einheitlich verlaufende Alkylierung (s.S.52).

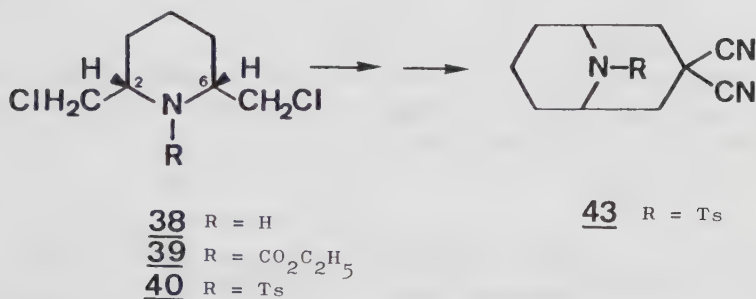
Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht würden die nur am C-3 substituierten Azabicyclo[3.3.1]nonane 24 und 25, bei denen die störende Carbonylfunktion am C-2-Atom fehlt, bessere Voraussetzungen für einen Ringschluß zum tricyclischen System 1 mit sich bringen.



2. Aufbau des tricyclischen Systems 1 über das Norgranatanderivat 43

Zur Synthese der bicyclischen Systeme 24 bzw. 25 (s.S.78) erschien es aussichtsreich, von einem Piperidinderivat auszugehen, das geeignete Substituenten in 2,6-Stellung trägt.

Voraussetzung für eine C-2...C-6-Verbrückung zum Bicyclus 43 ist die cis-Konfiguration der 2,6-Substituenten (s.S.26).



Diese Forderung erfüllt cis-2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidin (38), das sich durch Dialkylierung mit CH-aciden Verbindungen wie Malonsäuredinitril zu dem Norgranatansystem 43 umsetzen lassen müßte. Demzufolge galt es, einen geeigneten Syntheseweg für diese Verbindung zu finden.

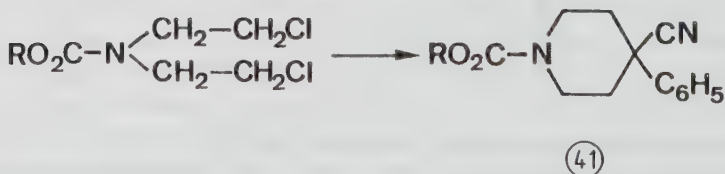
2.1. Versuche zur Synthese von 9-p-Toluolsulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,3-dinitril (43)

In der Literatur sind verschiedene Beispiele zum Aufbau von cyclischen Systemen durch Dialkylierung CH-acider Verbindungen beschrieben.

So synthetisierten BUCHTA und BILLENSTEIN¹⁷⁸⁾ im Zuge der Darstellung von spirocyclischen Verbindungen stickstofffreie Bicyclo[3.3.1]nonane.



BERCZ und ICE¹⁷⁹⁾ stellten das Piperidinderivat (41) dar, indem sie N-Bis-(β -chloroethyl)-carbaminsäureethylester mit Benzylcyanid kondensierten.

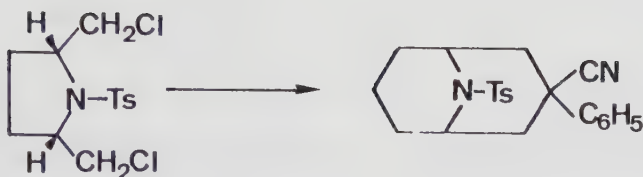


Die Synthese von α -Phenylnortropanen gelang durch Umsetzung von 1-p-Toluolsulfonyl-cis-2,5-bis-(chlormethyl)-pyrrolidin ((42)) mit Benzylcyanid¹⁸⁰⁾.

178) E.BUCHTA und S.BILLENSTEIN, Liebigs Ann.Chem. 692, 42 (1966)

179) C.V.BERCZ und R.D.ICE, J.Pharm.Sci. 61, 1316 (1972)

180) G.CIGNARELLA, G.G.GALLO und E.TESTA, J.Am.Chem.Soc. 83, 4999 (1961)



(42)

Weitere Synthesen von 2,6-disubstituierten Piperidinderivaten wurden von einer Vielzahl von Autoren durchgeführt¹⁸¹⁻¹⁸⁴⁾ KASUGA und TAGUCHI¹⁸⁴⁾ kombinierten und erweiterten die verschiedenen Synthesen von 2,6-disubstituierten Piperidinderivaten^{181,182)} und konnten beweisen, daß das mit diesen Methoden gewonnene Piperidin-2,6-dimethanol (36) einheitlich in der cis-Form vorliegt.

Nach Auswertung der Literatur wurde als geeignetes Ausgangsmaterial Pyridin-2,6-dicarbonsäure (33) ausgewählt, die sich nach Schema 7 in den Azabicyclus 43 überführen lassen sollte.

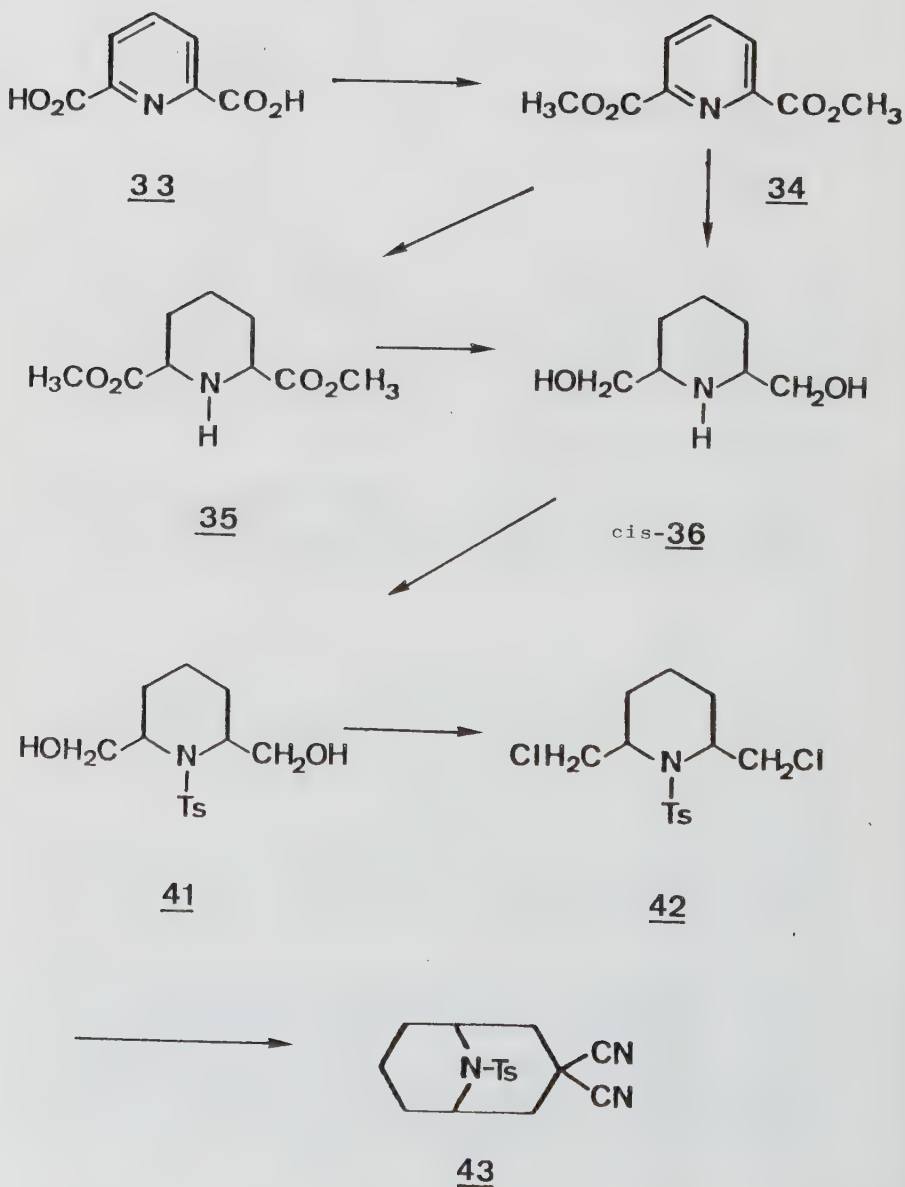
2.1.1. Synthese von Piperidin-cis-2,6-dimethanol (36)

Die Darstellung von Verbindung 36 wurde auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt^{182,184)}.

Zunächst wurde die Ausgangsverbindung 33 zum Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (34) verestert. Aus diesem wurde das gesuchte Diol 36 sowohl durch katalytische Hydrierung

-
- 181) E.S. NIKITSKAYA, V.S. USOVSKAYA und M.V. RUBTSOV, Zh. Obshch. Khim. 29, 2419 (1959); Chem. Abstr. 53, 21931 (1959)
 182) R.A. BARNES und H.M. FALES, J. Am. Chem. Soc. 75, 975 (1953)
 183) G. CIGNARELLA und G. NATHANSOHN, Gazz. Chim. Ital. 92, 3 (1962)
 184) S. KASUGA und T. TAGUCHI, Chem. Pharm. Bull. 13, 233 (1965)

Schema 7:



des aromatischen Ringes mit PtO_2 in Eisessig und anschließender Reduktion von 35 mit LiAlH_4 als auch in einem Schritt durch katalytische Hydrierung von 34 mit RANEY-Nickel¹⁸⁵ bei 200 at und 80°C in 75proz. Ausbeute erhalten (s.Schema 7, S.82).

Im IR-Spektrum von 36 treten bei 2850/cm eine intensive Bande, die den OH-Valenzschwingungen zuzuordnen ist, und zwischen 2800-2600/cm mehrere mittelstarke Banden auf. Nach BOHLMANN¹⁸⁶⁾ sind diese Absorptionen bei N-haltigen Ringssystemen auf die Valenzschwingungen der dem Stickstoff benachbarten CH-Gruppen zurückzuführen. Sie treten immer dann auf, wenn das freie Elektronenpaar am Stickstoff bezüglich zweier α -ständiger axialer CH-Bindungen trans-Lage einnimmt, also anti-periplanar angeordnet ist.

Das Auftreten dieser Absorptionen ist mit der äquatorialen Lage der Substituenten am C-2 und C-6 zu vereinbaren.

Auf Grund des ^1H -NMR-Spektrums von 36 (Abb.16) kann keine Angabe über die postulierte cis-Konfiguration¹⁸⁴⁾ gemacht werden. Das Multiplett der 2,6-Protonen bei $\delta = 2,5$ wird von dem NH-Proton überlagert. Die chemische Verschiebung dieses Protons sowie der Protonen der beiden Hydroxylgruppen bei $\delta = 4,6$ wird durch Austausch mit D_2O festgestellt. Bei $\delta = 3,3$ erscheint das Signal der Methylenprotonen in den beiden Seitenketten.

Bei Verwendung von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ als Shiftreagenz¹⁸⁷⁾ verschlechterte sich die Gesamtauflösung des Spektrums, so daß keine weitere Aussage möglich war.

185) H.ADKINS, L.RICHARDS und R.MOZINGO, Org.Synth.Coll. Vol.III, 180(1955)

186) F.BOHLMANN, Chem.Ber. 21,2157(1958)

187) H.FELTKAMP und N.C.FRANKLIN, Angew.Chem. 77,798(1965)

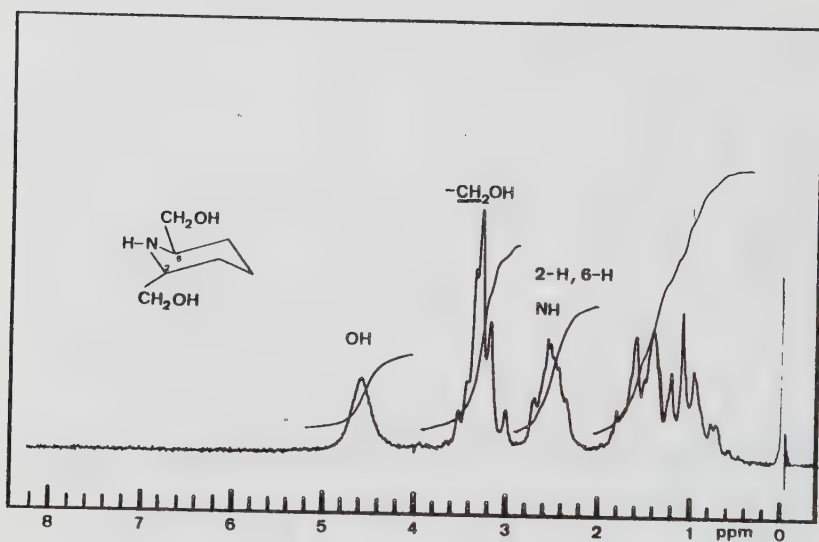


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 36 (DMSO-d_6)

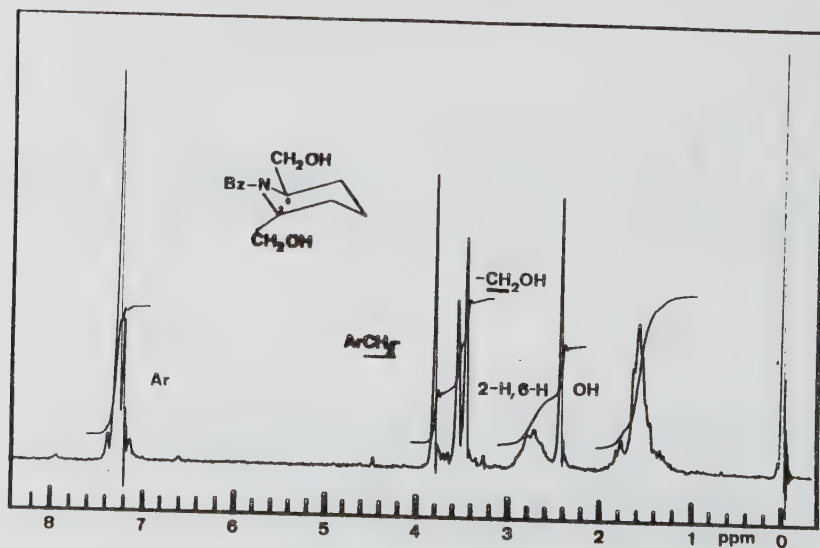
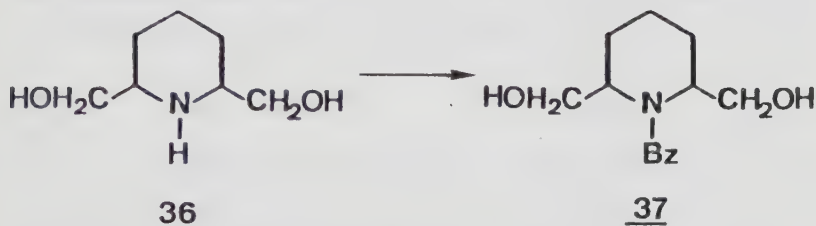


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 37 (CDCl_3)

2.1.2. Alkylierung von 36 zu N-Benzyl-piperidin-cis-2,6-dimethanol (37)

Die Zuordnung der Konfiguration der 2,6-Substituenten am Piperidinring sollte bei der entsprechenden N-Benzylverbindung 37 besser gelingen.



Auf Grund verschiedener Veröffentlichungen^{188, 189)} ist bekannt, daß das AB-Quartett der benzyllischen Methylenprotonen in N-Benzyl-Heterocyclen wie Piperidin, Pyrrolidin und monoalkylierten Piperazinen immer dann auftritt, wenn die 2,6-Substituenten am Heterocyclus trans zueinander stehen, andernfalls wird ein Singulett beobachtet. Die Aufspaltung bei diesen Verbindungen wird durch das Fehlen einer Symmetrieebene bewirkt. Dadurch sind die Methylenprotonen der Benzylderivate chemisch und magnetisch nicht äquivalent und können im ¹H-NMR-Spektrum leicht vom cis-Produkt unterschieden werden¹⁸⁹⁾.

Untersuchungen von BOOTH und LITTLE¹⁹⁰⁾ zeigen, daß die axialen Protonen am C-2 und C-6 von Piperidinen im ¹H-NMR-Spektrum bei höherem Feld in Resonanz treten als die äquatorialen.

Diese Verschiebung wird unerwartet groß, wenn das NH- durch N-Benzyl ersetzt wird.

188) R.K.HILL und T.-H.CHAN, Tetrahedron 21, 2015 (1965)

189) R.E.LYLE und J.J.THOMAS, Tetrahedron Lett. 1962, 897

190) H.BOOTH und J.H.LITTLE, Tetrahedron 23, 291 (1967)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 37 (Abb.17), das nach dem bei der Benzylierung von 7 angegebenen Verfahren (s.S.25) aus 36 hergestellt wurde, kann weder eine Aufspaltung der Methylenprotonen der N-Benzylgruppe noch eine unterschiedliche chemische Verschiebung der α -C-Protonen beobachtet werden.

Wenn man die Argumente der oben genannten Autoren auch auf Verbindung 37 überträgt, ergibt sich aus den erwähnten Befunden für die Verbindungen 36 und 37 cis-Konfiguration.

2.1.3. Überlegungen zum weiteren Syntheseverlauf

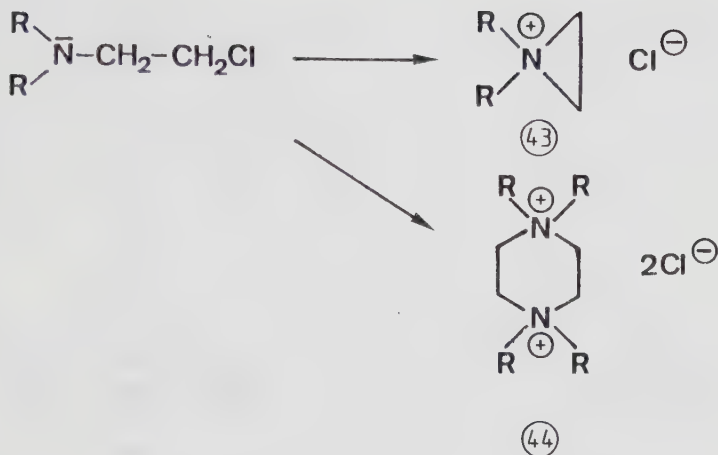
Mit dem Aminoalkohol 36 stand eine Substanz zur Verfügung, die für den geplanten Aufbau zum Norgranatangerüst 43 geeignet erschien.

Um die Dialkylierung des Diols 36 mit CH-aciden Verbindungen durchführen zu können, war es notwendig, sowohl die alkoholische Gruppe durch eine Gruppe geringerer Nucleophilie (s.S.70) zu ersetzen, als auch den sekundären Stickstoff in eine tertiäre Aminogruppe überzuführen.

Als alkylierend wirkende Verbindungen werden besonders Halogen- oder p-Toluolsulfonsäureester verwendet¹⁷⁸⁻¹⁸⁰).

Als Schutzgruppe am Stickstoff wird gewöhnlich der Benzylrest eingeführt (s.S.25). Wie Untersuchungen von EISLEB¹⁹¹⁾ zeigen, bereiten Dialkylierungen mit Halogenalkylaminen in vielen Fällen Schwierigkeiten, da letztere sehr unbeständig sind und als Basen leicht mit sich selbst unter Bildung von Dimeren bzw. unter Bildung von cyclischen Quartärsalzen (s.S.72) reagieren. So kann beispielsweise aus β -Chlor-ethyldiethylamin sowohl Verbindung 43 als auch 44 entstehen.

191) O.EISLEB, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 74, 1433(1941)



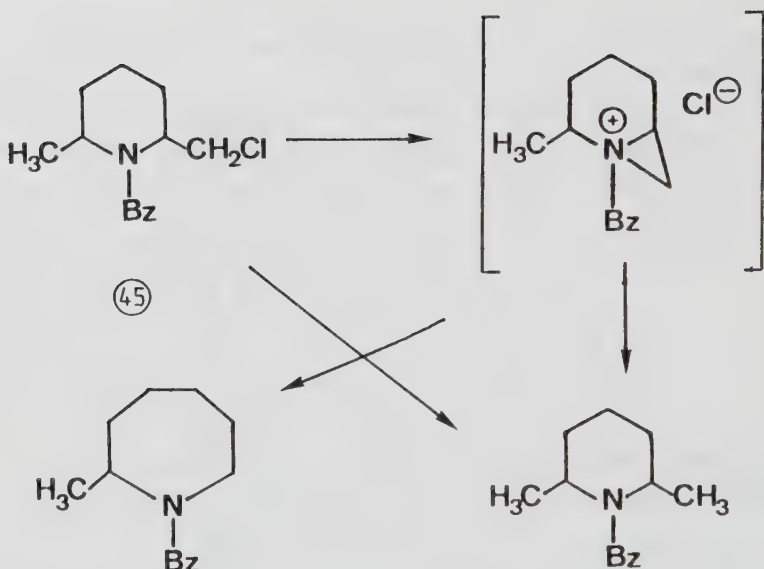
HILL und Mitarbeiter¹⁹²⁾ erhielten bei der Reduktion von Verbindung (45) mit LiAlH_4 zwei Produkte, die nur über die intermediäre Zwischenstufe des Aziridiniumsalzes durch nucleophilen Angriff des Hydridions entstanden sein konnten.

Nach diesen Ergebnissen dürfte sich die Dichlorverbindung von 37 (s.S.85) für den weiteren Syntheseweg weniger gut eignen.

Um die intramolekulare Quartärsalzbildung, die zu unerwünschten Folgeprodukten führen kann, zu vermeiden, muß das freie Elektronenpaar am Stickstoff durch Amidbildung blockiert werden. Das kann durch Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester bzw. p-Toluolsulfonsäurechlorid erreicht werden^{179, 193)}.

192) R.K.HILL, T.-H.CHAN und J.A.JOULE, Tetrahedron 21, 147(1965)

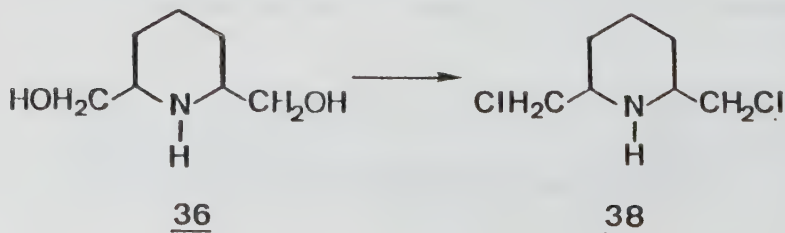
193) H.RIPPERGER und K.SCHREIBER, Tetrahedron 21, 1485(1965)



2.1.4. Halogenierung von 36 zu cis-2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidin (38)

Da der Versuch, einen p-Toluolsulfonylrest am Stickstoff von 36 einzuführen, trotz Variation der Reaktionsbedingungen wahrscheinlich auf Grund intramolekularer Nebenreaktionen scheiterte, wurde das Diol 36 mit Thionylchlorid in Chloroform zur Dichlorverbindung 38 umgesetzt¹⁸¹⁾.

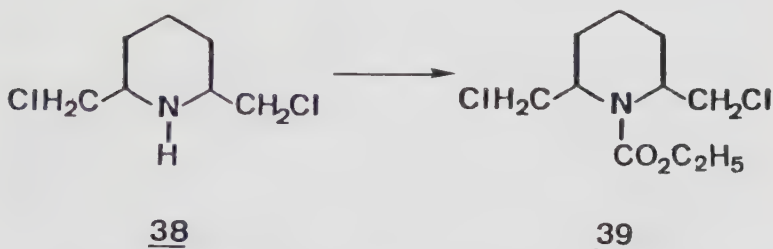
Das β -Halogenalkylamin 38 wurde als Hydrochlorid analysiert.



2.1.5. Darstellung von cis-2,6-Bis-(chlormethyl)- piperidin-1-carbonsäureethylester (39) aus 38

Urethane werden gewöhnlich aus Aminen und Chlorameisensäure-ethylester dargestellt. Im Fall von 38 muß mit möglichen intramolekularen Nebenreaktionen gerechnet werden.

Um die Carbethoxygruppe am Stickstoff von 38 einzuführen, mußten drastische Reaktionsbedingungen¹⁹⁴⁾ (s.exp.Teil) angewendet werden. Trotzdem konnte 39 nur in 5proz. Ausbeute isoliert werden.



Offenbar überwiegen bei dieser Umsetzung die erwarteten Nebenreaktionen. Im IR-Spektrum von 39 erscheint die dem Urethan zuzuordnende Absorption bei 1690/cm.

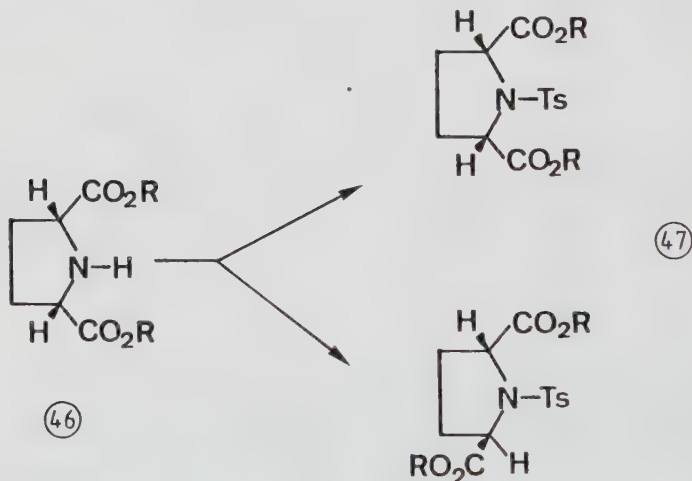
Das ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung weist an charakteristischen Signalen ein Quartett bei $\delta = 4,2$ und ein Triplett bei $\delta = 1,3$ für die Ethylgruppe sowie bei $\delta = 3,5$ das Signal für die Methylenprotonen in den beiden Seitenketten auf.

Da die Ausbeute an 39 in Anbetracht des noch bevorstehenden Synthesewegs zum tricyclischen System 1 ungenügend war, wurde versucht, eine andere Darstellungsweise für N-substituierte 2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidine zu finden.

194) H.BESTIAN, Liebigs Ann.Chem. 566,210(1950)

2.1.6. Acylierung von 35 zu 1-p-Toluolsulfonyl-piperidin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (40)

Eine anderen Möglichkeit, zur gewünschten Verbindung 43 zu gelangen, besteht darin, auf der Stufe des Piperidinesters 35 eine N-Acyl-Schutzgruppe einzuführen. Dieser Weg wurde bei der Synthese von α -Phenyltropanen gewählt¹⁸⁰⁾.

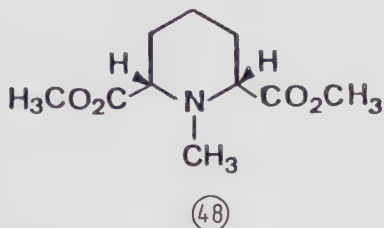


Obwohl die Autoren cis-(46) verwendeten, isolierten sie nach dem Aufarbeiten ein cis/trans-Isomerengemisch von (47), das allerdings durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnte.

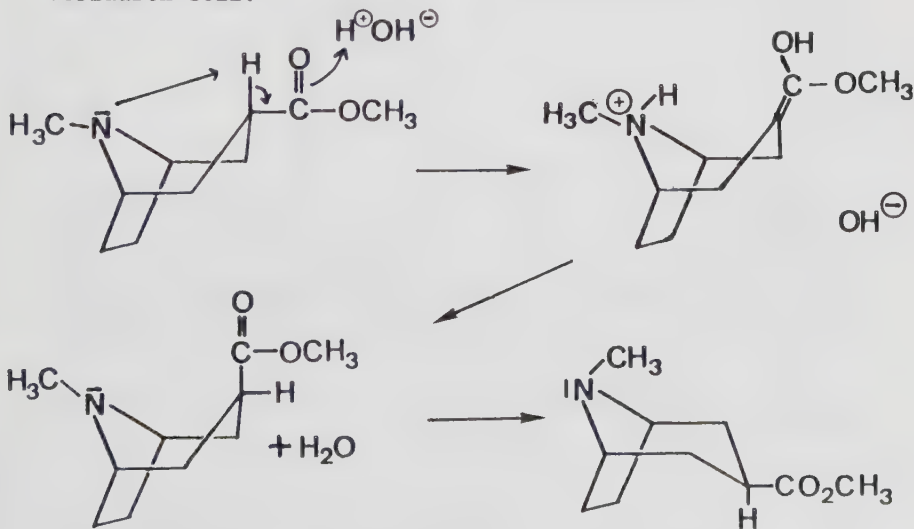
Der sekundäre Stickstoff in (46) kann offenbar zur Enolisierung der Estergruppe durch Aufnahme des Protons am α -C-Atom beitragen, die das Auftreten der trans-Verbindung bewirkt. Erst wenn das freie Elektronenpaar am Stickstoff durch den p-Toluolsulfonylrest in die Amidmesomerie einbezogen wird, kann die Isomerisierung nicht mehr eintreten.

Eine ähnliche Beobachtung machten BARNES und FALES¹⁸²⁾ am Scopolinsäure-dimethylester (48), der sich sowohl unter

basischen Reaktionsbedingungen als auch bei längerem Stehen aus der *cis*- in die stabilere *trans*-Verbindung umwandelte. Sie begründeten das Auftreten der beiden Diastereomeren ebenfalls mit der durch die Basizität des tertiären Stickstoffs bewirkten teilweisen Enolisierung des Esters.



ZIRKLE und Mitarbeiter¹⁹⁵⁾ führten die Entstehung des Tropan-3 β -carbonsäuremethylesters aus dem α -Isomeren auf eine Epimerisierung zurück, die über die Enolform des Esters unter Einbeziehung des freien Elektronenpaares am Stickstoff verlaufen soll.



195) C.L.ZIRKLE, T.A.GEISSMAN, M.BLOOM, P.N.CRAIG,
F.R.GERNS, Z.K.INDIK und A.M.PAVLOFF, J.Org.Chem.
27, 1269 (1962)

Nach diesen Aussagen muß bei der Umsetzung von 35 mit p-Toluolsulfonsäurechlorid mit dem Auftreten eines cis/trans-Isomerengemisches gerechnet werden. Die Durchführung der Reaktion nach dem üblichen Verfahren in Pyridin ergab ein Produkt, bei dem sowohl auf Grund dünnschichtchromatographischer Methoden als auch im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 18) keine Anzeichen für das Vorliegen zweier Isomere sprechen. Es tritt weder eine Aufspaltung der Estermethylprotonen noch der Methylprotonen am Aromaten auf. Eine GC-Untersuchung lieferte nur Zersetzungsprodukte.

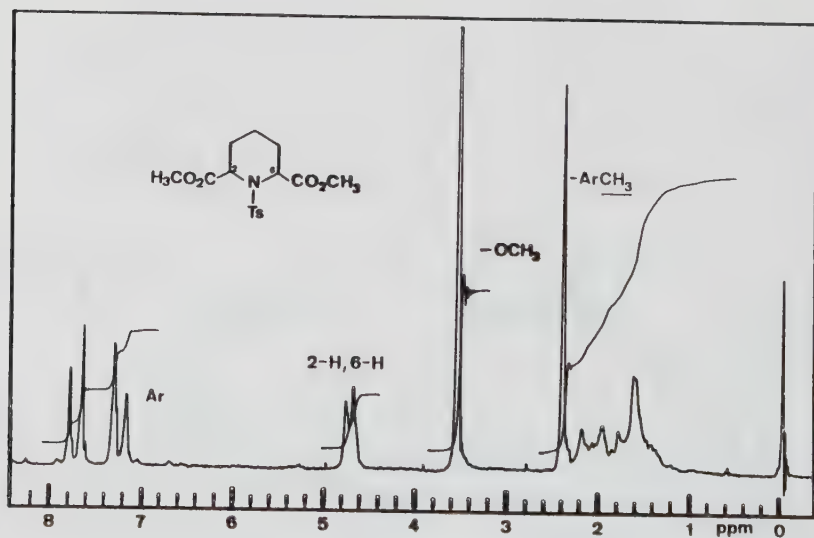
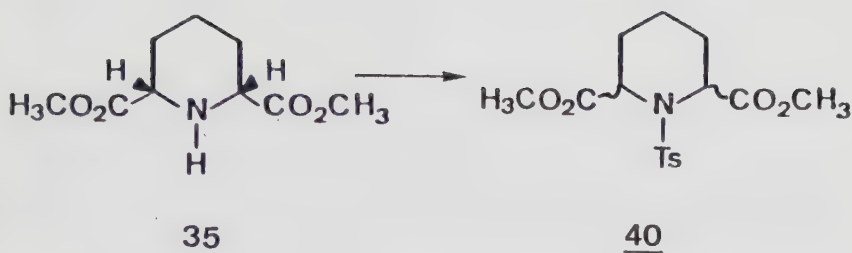
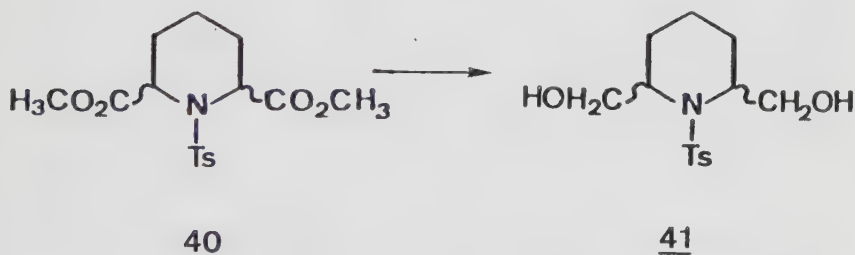


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 40 (CDCl_3)



2.1.7. Reduktion von 40 zu 1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(hydroxymethyl)-piperidin (41)

Verbindung 40 ließ sich mit 1 Mol LiAlH_4 unter den üblichen Reaktionsbedingungen problemlos zu 41 reduzieren.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 41 zeigt bei $\delta = 4,1$ das Multipllett der 2,6-Protonen, während das Signal der Methylenprotonen in den Seitenketten aufgespalten ist und bei $\delta = 3,7$ erscheint. Die Aufspaltung des Dubletts der Methylenprotonen kann einmal durch die Amidmesomerie des p-Toluolsulfonylrestes bewirkt werden, zum anderen läßt sich auf das Vorliegen eines cis/trans-Isomerengemischs schließen.

2.1.8. Halogenierung von 41 zu 1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(chloromethyl)-piperidin (42)

Bei Anwendung der bekannten Verfahren, das Diol 41 in das entsprechende Dihalogenid überzuführen, konnten zunächst nur verharzte, nicht destillierbare Produkte isoliert werden.

Nach zahlreichen weiteren Versuchen wurde 42 durch Erhitzen mit Thionylchlorid auf 130°C in 35proz. Ausbeute erhalten¹⁹¹⁾

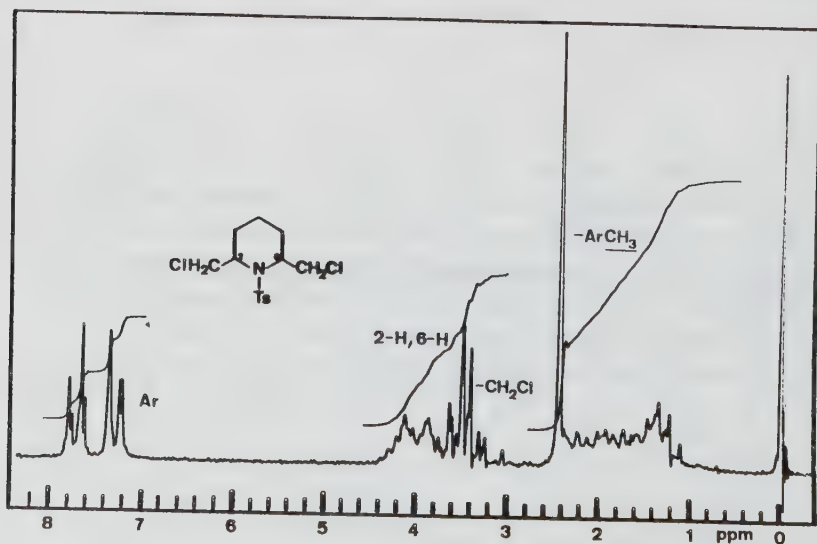
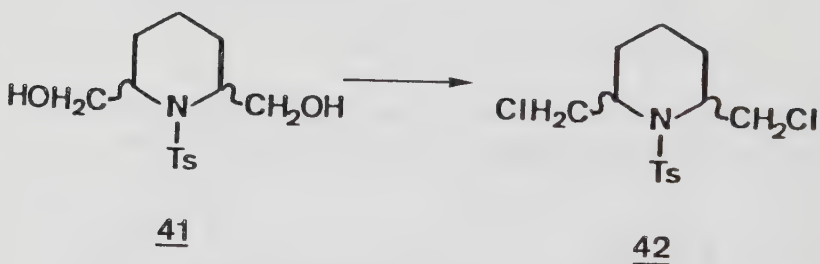


Abb. 19: ¹H-NMR-Spektrum von 42 (CDCl₃)

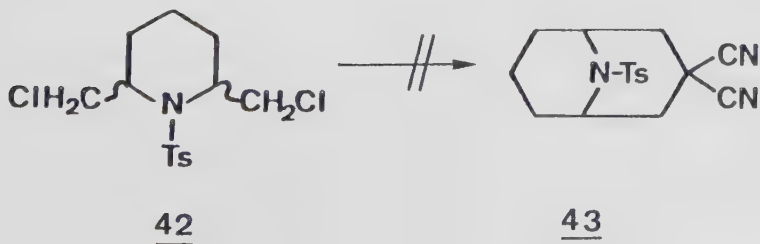
Im ^1H -NMR-Spektrum von 42 (Abb. 19) werden bei $\delta = 4,2$ und $\delta = 3,8$ zwei sich gegenseitig überlagernde Multipletts beobachtet, die den 2,6-Protonen zuzuordnen sind. Sowohl die unterschiedliche chemische Verschiebung der α -C-Protonen als auch die Aufspaltung der Methylenprotonen der beiden Seitenketten in zwei Dubletts zwischen $\delta = 3,4$ und $\delta = 3,7$ machen das Vorliegen eines cis/trans-Isomerengemischs wahrscheinlich. Aus den Daten der von BOOTH und LITTLE¹⁹⁰⁾ beobachteten Hochfeldverschiebung von axialen Protonen gegenüber den äquatorialen Protonen bei 2,6-Piperidinen geht hervor, daß es sich bei dem Multiplett bei $\delta = 4,2$ um das äquatoriale Proton handelt.

Beim Aufbewahren von 42 im Tiefkühlschrank schieden sich nach mehreren Tagen Kristalle ab, die bezogen auf die Gesamtmenge von Verbindung 42 ungefähr 25 % ausmachten.

Die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums der kristallinen Verbindung von 42 zeigte jedoch, daß immer noch ein Diastereomeren-gemisch vorlag. Die anschließenden Versuche, die beiden Isomeren rein darzustellen, führten nicht zum Erfolg.

2.1.9. Ringschlußversuch von 42 zu 9-p-Toluolsulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3,3-dinitril (43)

Da cis-42 nicht rein isoliert werden konnte, war der weitere Aufbau zum tricyclischen System 1 wegen der Vielzahl der noch durchzuführenden Syntheseschritte von vornherein in Frage gestellt.



Wie Ringschlußreaktionen an vergleichbaren Verbindungen zeigen, sind zudem die Ausbeuten am jeweiligen Cyclisierungsprodukt ziemlich niedrig^{178, 180}).

Trotzdem wurde Verbindung 42 mit Malonsäuredinitril und Natrium in Xylol bzw. Toluol^{178, 180}) umgesetzt. Von dem entstandenen zähflüssigen braunen Rohprodukt konnten zwar durch Säulenchromatographie die höhermolekularen Stoffe zum größten Teil abgetrennt werden, eine Isolierung des gesuchten Bicyclus 43 war jedoch nicht möglich.

Die Reaktion nach BERCZ und ICE¹⁷⁹) nach einem neuen Verfahren mit Natriumamid in DMSO sowie andere Versuche unter verschiedenen Bedingungen lieferten auch keine besseren Ergebnisse, so daß hier ebenfalls mit den verfügbaren Trennmethoden kein analysenreines Produkt erhalten werden konnte.

Offenbar überwiegen unter den Cyclisierungsbedingungen unerwünschte Nebenreaktionen wie z.B. intermolekulare Verknüpfungen. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde der Versuch, über den Bicyclus 43 das tricyclische System 1 aufzubauen, abgebrochen und ein neuer Syntheseweg eingeschlagen.

3. Aufbau des tricyclischen Systems 1 über die N-substituierten Norgranatanone-(3) 44-49

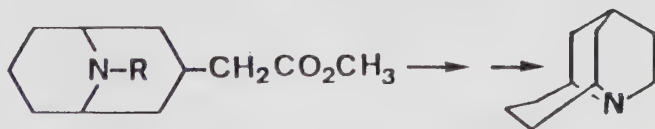
3.1. Versuche zur Kettenverlängerung am C-3 der Verbindungen 44-49 mit geeigneten Reagenzien

Da es nicht gelungen war, über das 2,6-disubstituierte Piperidinderivat 42 das bicyclische System 43 (s.S.95) als Zwischenverbindung zur Darstellung vom Tricyclus 1 aufzubauen, soll nun versucht werden, von den leicht zugänglichen Norgranatanon-(3)-Derivaten 44-49 durch Kettenverlängerung am C-3 zu Verbindungen zu gelangen, die durch eine Brückenbildung zum Stickstoff die Synthese der Teilstruktur 1 des Ajmalins ermöglichen können.



(49) — (54)

- 44 R = H
- 45 R = CH₃
- 46 R = COCH₃
- 47 R = Bz
- 48 R = COC₆H₅
- 49 R = Ts



1

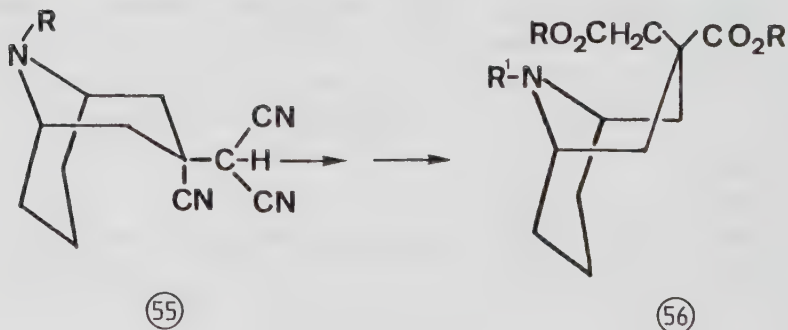
N-substituierte Norgranatanone-(3) bieten gute Aussichten für eine synthetische Annäherung an die Teilstruktur 1, da sie bereits an der geeigneten Stelle funktionelle Gruppen enthalten und nicht wie bei der Verwendung von Piperidin-, Chinolizidin- oder Chinuclidin-Derivaten als Ausgangsverbindungen Probleme hinsichtlich der sterischen Anordnung geeigneter Substituenten aufwerfen (s.S. 12).

Ausgehend von einer Carbonylverbindung stehen zur Knüpfung

einer C-C-Bindung mehrere Verfahren zur Verfügung wie z.B. die KNOEVENAGEL- oder COPE-Kondensation^{62,196)}, die WITTIG-Reaktion¹⁹⁷⁾, die REFORMATZKY-Synthese¹⁹⁸⁾ und die Umsetzung mit lithiumorganischen Verbindungen¹⁹⁹⁾.

SCHUMANN²²⁾ wählte die Variante der COPE-Kondensation, um mit Malonsäuredinitril den Alkylidenmalonsäuredinitrilrest am C-3 verschiedener Norgranatanone-(3) einzuführen.

Im Verlauf des weiteren Syntheseweges war geplant, durch Anlagerung von Blausäure an (49) - (54) das Trinitril (55) darzustellen, um daraus durch Verseifen, Decarboxylieren und anschließender Veresterung zu der für einen Ringschluß erforderlichen exo-ständigen Anordnung der Essigsäureethyl-estergruppe von (56) zu gelangen.



Wie ZIRKLE und Mitarbeiter²⁰⁰⁾ an dem vergleichbaren Tropan-derivat (57) zeigen konnten, ist dieser Umweg nötig, da die katalytische Hydrierung der C=O-, C=N- und C=C-Bindungen,

196) G. JONES, Org. React. 15, 204 (1967)

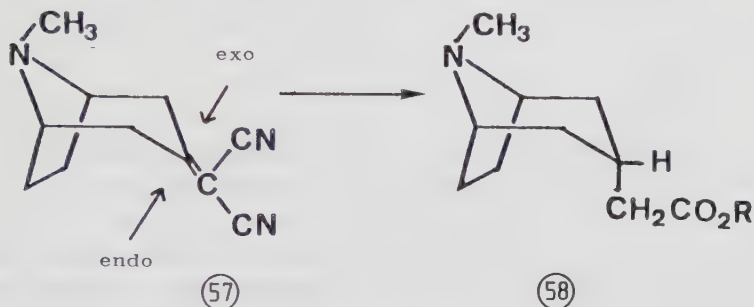
197) A. MAERCKER, Org. React. 14, 270 (1965)

198) J. F. RUPPERT und J. D. WHITE, J. Org. Chem. 39, 269 (1974)

199) F. HUET und G. EMPTOZ, J. Organomet. Chem. 101, 139 (1975)

200) C. L. ZIRKLE, E. L. ANDERSON, F. R. GERNS, Z. K. INDIK und A. M. PAVLOFF, J. Org. Chem. 27, 1279 (1962)

welche vom C-3 des Tropangerüsts ausgehen, ebenso wie die reduktive Aminierung²⁰¹⁾ des Tropinons nach dem Mechanismus einer exo-Addition erfolgen und immer zu dem α -Isomeren (58) führen.



Im Gegensatz dazu wird die Nitrilgruppe endoseitig, d.h. von der Ethylenbrücke her, addiert²⁰²⁾. Der Angriff erfolgt also von der anderen Seite wie bei der Umsetzung von Tropinon z.B. mit Grignardreagenzien²⁰³⁾. HEUSNER²⁰²⁾ begründete diese Tatsache mit dem geringen Raumbedarf des gestreckten Cyanid-anions im Gegensatz zu dem voluminösen Grignardkomplex.

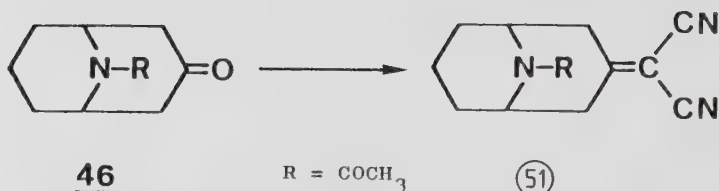
3.1.1. Darstellung der N-substituierten Norgranatanone-(3) 44-49

Die Umsetzung mit Malonsäuredinitril mißlang SCHUMANN²²⁾ sowohl mit dem Norgranatanon-(3) (44) als auch mit dem N-Benzoyl-Derivat 48. Nur das N-Acetyl-norgranatanon-(3) (46) reagierte mit 12proz. Ausbeute zum gesuchten Dinitril (51).

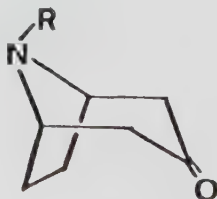
201) S.ARCHER, T.R.LEWIS und M.J.UNSER, J.Am.Chem.Soc. 79, 4194(1957)

202) A.HEUSNER, Z.Naturforsch. 12b,602(1957)

203) S.ARCHER und T.R.LEWIS, Chem.and.Ind. 1954,853



Er schrieb dieses Teilergebnis dem kleinen Acylrest zu, der im Gegensatz zur Benzoylgruppe keine Abschirmeffekte der Carbonylgruppe bewirken kann. Weiterhin wird die schlechte Ausbeute an Dinitril von SCHUMANN durch sterische Hinderung an der Ketogruppe durch das C-7 des Granatansystems begründet, welches in der S/S-Konformation der Ketogruppe räumlich nahe kommt. Dafür spricht auch die Tatsache, daß sich das vergleichbare N-Acetyl-nortropinon **(59)**, bei dem keine C-3...C-7-Wechselwirkungen auftreten können, in 78proz. Ausbeute zum Dinitril umsetzen läßt²²⁾.



(59) R = COCH₃

Da SCHUMANN²²⁾ aus dem N-Acetyl-Derivat **46** in geringen Mengen das gesuchte Dinitril **(51)** erhielt, sollte durch Umsetzung verschiedener N-substituierter Norgranatan-Derivate **44-49** mit Malonsäuredinitril unter den abgeänderten Bedingungen der COPE-Kondensation^{23,202)} versucht werden, die Ausbeute an **(51)** zu verbessern.

Die Darstellung der Norgranatanverbindungen **44-49** erfolgte nach einer modifizierten ROBINSON-SCHÖPF-Synthese^{78,161)},

(s.S.68), wobei das Granatanon-(3) und das N-Benzyl-norgranatanon-(3) in einem Schritt erhalten wurde, während das N-Acetyl-, das N-Benzoyl- und das N-p-Toluolsulfonyl-Derivat sich erst durch Umsetzung des Norgranatanons-(3) (44) entweder mit Acetanhydrid bzw. Benzoylchlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid gewinnen ließen.

3.1.2. COPE-Kondensation der Norgranatanone-(3) 44-49 mit Malonsäuredinitril

Es zeigte sich, daß alle Versuche, die verschiedenen Ketone 44-49 mit Malonsäuredinitril zu kondensieren, trotz vielfach variiertter Reaktionsbedingungen scheiterten. Auch konnte die von SCHUMANN²²⁾ beschriebene Umsetzung mit der N-Acetylverbindung 46 nicht nachvollzogen werden. Es schieden sich bei allen Reaktionsansätzen immer nur minimale Mengen Wasser ab, und die Ausgangsprodukte wurden in mehr oder weniger hohen Ausbeuten zurück erhalten.



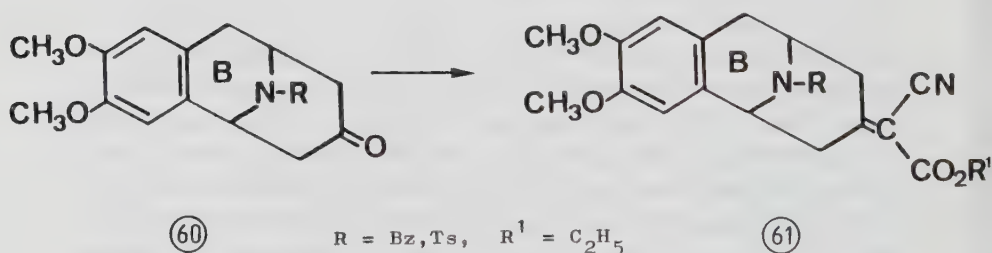
44-49

(49)-(54)

3.1.3. Die Auswirkung sterischer Einflüsse auf das Reaktionsverhalten der Norgranatanone-(3) 44-49 mit Malonsäuredinitril

Im Zuge der Synthesen von Alkaloidteilstrukturen wurden in unserem Arbeitskreis bereits Alkylidenderivate nach KNOEVE-NAGEL mit z.T. hohen Ausbeuten dargestellt^{18,21,22}).

SAUERBIER²⁰⁴⁾ erhielt (61) in 92proz. Ausbeute durch Umsetzung des Aminoketons (60) mit Cyanessigester.



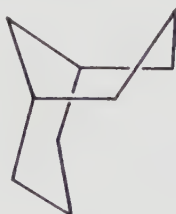
Ausgangsverbindung (60) unterscheidet sich von den Norgranatanon-(3)-Derivaten nur durch den zusätzlichen anellierten Aromaten, der bewirkt, daß Ring B wegen der zwei sp²-hybridisierten C-Atome in der Halbsesselkonformation vorliegt. Die starken, im Norgranatansystem auftretenden 3...7-Wechselwirkungen (s.S. 107f.) werden im Molekül (60) zwischen den entsprechenden C-Atomen infolge der Doppelbindung und der damit verbundenen Abflachung des Ringes B vermindert bzw. aufgehoben. Aus diesem Grund ist die im Norgranatansystem auftretende sterische Hinderung der Ketogruppe durch das C-7-Atom im Aminoketon (60) durch das entsprechende C-Atom nicht möglich, was sich in einer größeren Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe ausdrückt.

204) R. SAUERBIER, Dissertation, Freiburg 1979

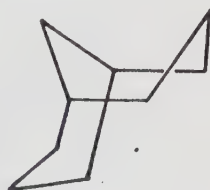
Gemäß den relativen Energieminima können Bicyclo[3.3.1]nonane in der Doppelsessel- (S/S), Sessel/Wannen- (S/W) oder Doppelwannen-Konformation (W/W) vorliegen.



S/S



S/W



W/W

Verschiedene Berechnungen und Experimente zeigen^{53,205)}, daß die S/S-Konformation am stabilsten ist (s.S.37). Der Energieinhalt wird um 2,7 Kcal/Mol geringer geschätzt als bei der S/W-Konformation^{114,206)}.

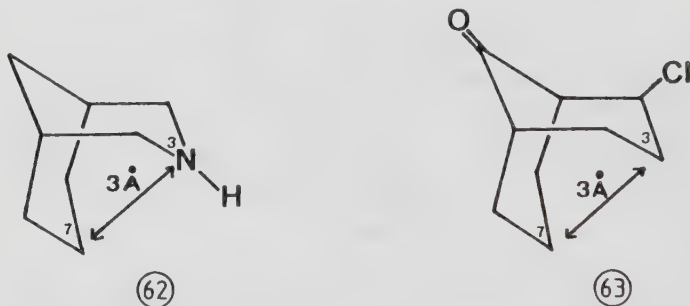
Durch Röntgenkristallstrukturanalyse der beiden Bicyclo[3.3.1]nonan-Derivate (62) und (63)^{116,117)}, die keine Doppelbindung im Molekül aufweisen und in einer abgeflachten und durch Valenzwinkelspreizung verzerrten S/S-Konformation vorliegen, konnte gezeigt werden, daß der Abstand zwischen den Ringatomen in 3- und 7-Stellung ca. 3 Å beträgt (s.S.37). SAUERBIER²⁰⁴⁾ ermittelte anhand von Modellbetrachtungen am Molekül (60) ebenfalls einen Abstand der entsprechenden C-Atome in der Halbsessel-Sessel-Konformation von 3 Å. Außer durch Röntgenkristallstrukturanalyse^{116-118,207)} kann die jeweilige Konformation der Bicyclo[3.3.1]nonane mit Hilfe

205) E.N.MARWELL und R.S.KNUTSON, J.Org.Chem. 35,388(1970)

206) M.FISCH, S.SMALLCOMBE und J.C.GRAMAIN, J.Org.Chem. 35, 1886(1970)

207) A.CAPIOMONT, B.CHION und L.LAJZEROWICZ, Acta Crystallogr. Sect. B: 27,322(1971)

der ^{13}C -NMR-Spektroskopie festgelegt werden, da das Molekül auf Grund seiner Symmetrieeigenschaften die Zuordnung chemischer Verschiebungen erleichtert^{55, 119)}.



Übereinstimmend wird von den Autoren festgestellt, daß das Gleichgewicht zwischen S/S- und S/W-Konformation eine Funktion der Stereochemie von Substituenten ist, ausgelöst vor allem durch die starken transanularen destabilisierenden Abstoßungskräfte der endo-Substituenten am C-3 und C-7.

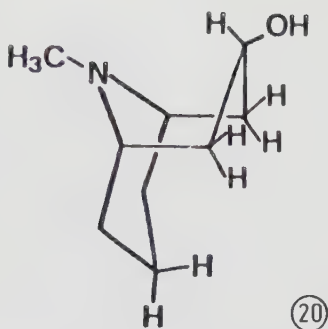
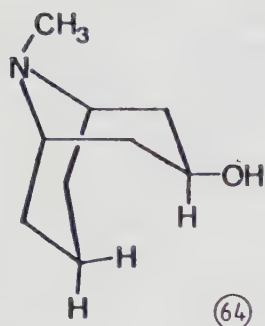
Zahlreiche weitere Studien^{118-121, 208)} an bicyclischen bzw. azabicyclischen Systemen beschäftigten sich mit dem Effekt der Substitution des 3-endo-Wasserstoffs, die das Gleichgewicht zwischen S/S- und S/W-Konformation stark beeinflusst^{206, 209)}.

So werden nach Untersuchungen von CALDARARU und MORARU²¹⁰⁾ die destabilisierenden Faktoren der C-3...C-7-Wechselwirkungen durch Einführung eines endo-Substituenten am C-3, der größer als Wasserstoff ist, vergrößert. Dieser zwingt die substituierte Brücke so umzuklappen, daß der substituierte Piperidinring nun in der Wannenkonformation vorliegt (s.S.38). In dieser Konformation sind zwar die 3...7-Wechselwirkungen aufgehoben, dafür können neue Spannungen zwischen dem endo-Wasserstoff am C-7 und den beiden benachbarten Wasserstoffen am C-2 und C-4 auftreten^{55, 113)}.

208) W.D.K.MACROSSON und G.FERGUSON, J.Chem.Soc.B: 1968, 242

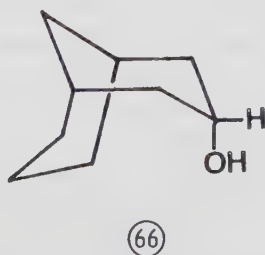
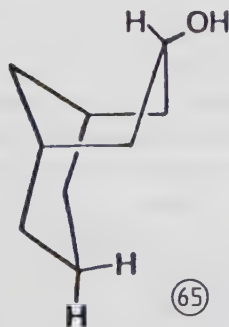
209) I.FLEMING, S.W.HANSON und J.K.M.SANDERS, Tetrahedron Lett. 1971, 3733

210) H.CALDARARU und M.MORARU, J.Am.Chem.Soc. 96, 149(1974)

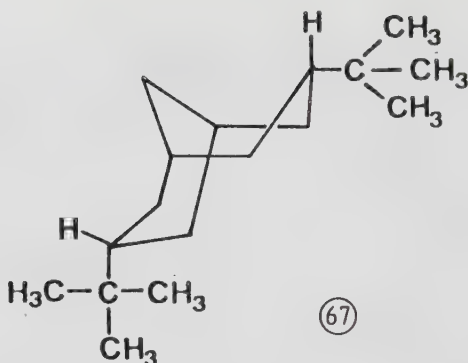


Diese Ergebnisse konnten durch Untersuchungen an den beiden Granatanol-(3)-Isomeren (20) und (64) bestätigt werden¹²⁰⁾. Dabei stellten die Autoren fest, daß das Isomere mit endo-ständiger Hydroxylgruppe vorwiegend in der S/W-Konformation vorliegt, während das Isomere mit exo-ständiger Hydroxylgruppe die energieärmste S/S-Konformation einnimmt.

MARVELL und KNUTSON²⁰⁶⁾ konnten nachweisen, daß von den zwei möglichen Konformationen (65) und (66) für endo-Derivate das W/S-Konformere infolge der nur hier auftretenden neuen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen auszuschließen ist.



Die W/W-Konformation wird nur dann begünstigt sein, wenn gleichzeitig sowohl die 3-endo- als auch die 7-endo-Position durch sperrige Gruppen substituiert ist, wie es z.B. in (67) der Fall ist⁵⁵⁾.

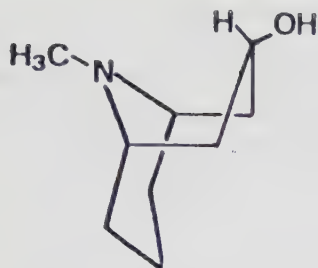


Die Carbonylfunktion am C-3 der eingesetzten Norgranatanon-(3)-Derivate 44-49 bewirkt, daß die Energiedifferenz von 2,7 Kcal/Mol zwischen der S/S- und S/W-Konformation auf Grund der verminderten Wechselwirkungen zwischen den C-3- und C-7-Atomen noch geringer wird^{120,210}).

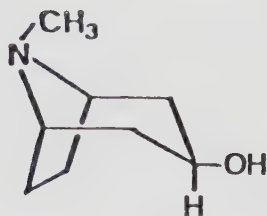
Trotzdem konnten KASHMAN und BENARY⁵⁸⁾ auf Grund von ¹H-NMR-Messungen die schon von LeFEVRE⁵⁴⁾ postulierte verdrehte S/S-Konformation des Pseudopelletierins (45) (s.S.97) und seiner N-Benzyl- und N-Acetyl-Verbindungen bestätigen. Allerdings schlossen sie die Möglichkeit nicht aus, daß sich zwischen der S/S- und der S/W-Form des Piperidin- und Piperidonringes ein Konformationsgleichgewicht ausbildet.

Man kann bei der Suche nach Gründen für das Scheitern der COPE-Kondensation mit ziemlicher Sicherheit davon ausgehen, daß die Propylenbrücke des Piperidinringes bei der vorliegenden S/S-Konformation einen Angriff von der endo-Seite auf die Carbonylgruppe verhindern kann.

Bei der Reduktion von Pseudopelletierin (45) mit LiAlH₄ erhielten verschiedene Autoren^{50,54)} das Isomere mit α-ständiger Hydroxylgruppe (20), während die Reduktion des Tropans-(3) vorwiegend das β-Isomere (68) lieferte. Dieses unterschiedliche Ergebnis wurde ebenfalls auf eine durch die Propylenbrücke hervorgerufene sterische Hinderung der Carbonylfunktion in 45 zurückgeführt.



(20) 3 α -Granatanol



(68) 3 β -Tropanol

Da am Tropanon-(3) und bei Verbindung (60) (s.S. 97) keine sterische Hinderung der Ketogruppe auftritt und deswegen die analogen Umsetzungen mit Malonsäuredinitril zu guten Ergebnissen führten^{22,204}), muß die Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe am Granatansystem durch die zusätzlich auftretenden trans-anularen Wechselwirkungen in der S/S-Konformation stark vermindert werden.

Allerdings sollte ein Invertieren des Piperidonringes in die Wannenkonformation leicht möglich sein, da, wie schon erwähnt (s.S.103), der Energieinhalt der S/S-Konformation auf Grund der verschiedenen Wechselwirkungen nur 2,7 Kcal/Mol weniger als der der S/W-Konformation beträgt und für die entsprechende Ketoverbindung noch geringer wird.

Inwieweit die 2,4-Wechselwirkungen am Granatan, die in der S/W-Konformation wirksam sind, auf das Gleichgewicht zwischen S/S- und S/W-Konformation von 44-49 Einfluß haben oder die Ausbildung einer S/W-Konformation gar verhindern können, ist schwer abzuschätzen. (s.S.104/105).

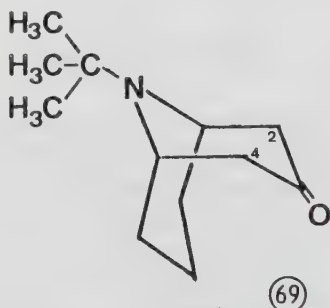
Ganz sicher spielen die Wechselwirkungen zwischen dem endo-Wasserstoff am C-7 und den benachbarten C-2-, C-4-Wasserstoffen in der S/W-Konformation eine untergeordnete Rolle⁵⁵). Wichtiger sind bestimmt die sterischen Effekte, die von dem Stickstoff bzw. seinen Substituenten ausgehen.

Wie WISEMANN und KRABbenhOFT²¹¹⁾ durch Untersuchungen an

211) J.R.WISEMANN, H.O.KRABbenhOFT und R.E.LEE, J.Org.Chem.

42,629(1977)

9-Alkyl-norgranatanonen-(3), die alle in der S/S-Konformation vorliegen, feststellten, stehen die N-Substituenten bevorzugt über dem Piperidonring und treten erst bei sperrigen Resten wie z.B. der tertiären Butylgruppe in (69) in sterische Wechselwirkungen mit den axialen Wasserstoffen am C-2 und C-4 in der Sesselkonformation des Piperidonringes ein.

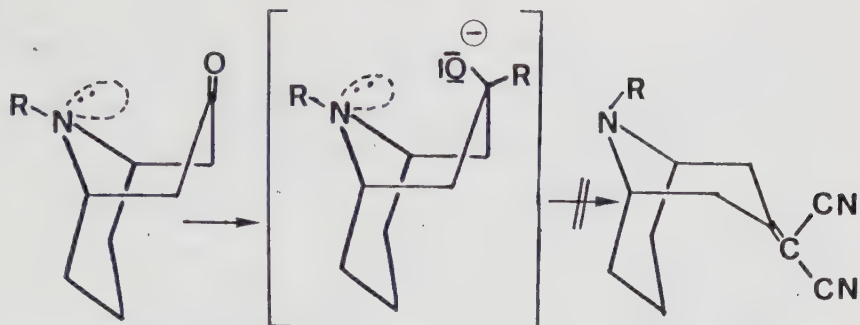


PETERS und Mitarbeiter⁵⁵⁾ machten weitere Angaben über die konformative Stellung des N-Substituenten auf Grund ¹³C-NMR-spektroskopischer Untersuchungen am α -Granatanol ((20)), das in der S/W-Konformation vorliegt (s.S.107), indem sie zeigten, daß die N-Methylgruppe in dieser Konformation vorwiegend axial zum Piperidinring steht und somit keine zusätzlichen Wechselwirkungen auftreten.

Anscheinend wird die Reaktivität der Carbonylgruppe durch unterschiedliche Substituenten am Stickstoff nicht wesentlich erhöht²¹²⁾. Dieser Befund wird auch durch die Tatsache bestätigt, daß bei der Reaktion von Norgranatanon-(3) (44) mit Malonsäuredinitril ebenfalls keine Umsetzung eintrat.

Aus der vorgegebenen axialen Stellung des N-Substituenten^{55, 120)} bei angenommener S/W-Konformation folgt, daß das freie Elektronenpaar des Stickstoffs bevorzugt äquatorial ausgerichtet sein muß.

212) H.O.HOUSE und W.M.BRYANT, J.Org.Chem. 30, 3634 (1965)



44-49

Bei der Umsetzung mit CH-aciden Verbindungen wie Malonsäuredinitril kommt das freie Elektronenpaar in dieser Lage dem in der Zwischenstufe negativ geladenen Sauerstoff so nah, daß die daraus resultierenden ungünstigen Wechselwirkungen zur gegenseitigen Abstoßung führen und damit die Reaktion verhindern.

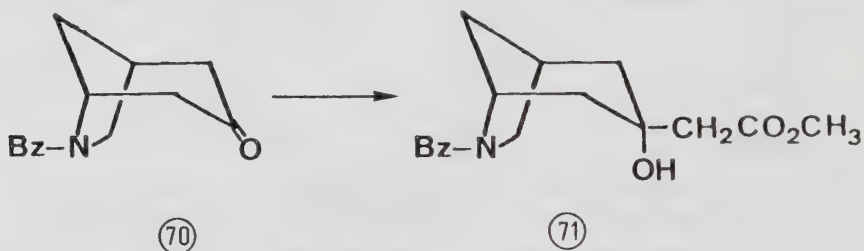
Die Darstellung der Verbindungen (49) - (54) ist also sowohl in der S/W- als auch in der S/S-Konformation behindert. In der S/W-Konformation wird die Reaktion durch die vom negativen Sauerstoff und dem freien Elektronenpaar hervorgerufenen hohen Elektronendichte und der damit verbundenen Abstoßung erschwert, in der S/S-Konformation wird die Reaktivität der Carbonylgruppe durch die sterischen Effekte vermindert, die durch die Wechselwirkungen zwischen den C-3- und C-7-Atomen auftreten.

3.1.4. Weitere Alkylierungsversuche an den Norgranatan-Derivaten 44-49

Bei dem von MÖLLER²¹³⁾ dargestellten Aminoketon (70) handelt es sich ebenfalls um eine reaktionsträge Carbonyl-Verbindung, die bei dem Versuch, sowohl unter den Bedingungen der COPE-

213) H.MÖLLER, Dissertation, Freiburg 1977

Kondensation¹⁹⁶⁾ oder nach WITTIG¹⁹⁷⁾ als auch bei Reaktionen mit REFORMATZKY-Reagenz¹⁹⁸⁾ oder mit Tosylmethylisocyanid²¹⁴⁾ einen Essigsäurerest am C-3 einzuführen, nur Ausgangsprodukt oder viele Nebenprodukte entstehen ließ.



Weiter untersuchte MÖLLER²¹³⁾ die Carbonyllaktivität von (70) durch Umsetzung mit lithiumorganischen Verbindungen. Er fand schließlich im Oxazolinlithium²¹⁵⁾ und im Naphthalinlithium²¹⁶⁾ zwei Reagenzien, die eine Kettenverlängerung zum β -Hydroxyester (71) ermöglichten.

Sowohl bei der Umsetzung der Norgranatan-Derivate 44-49 nach WITTIG, REFORMATZKY bzw. Tosylmethylisocyanid als auch mit den genannten lithiumorganischen Verbindungen konnte trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen nur Ausgangsprodukt in wechselnden Mengen isoliert werden.

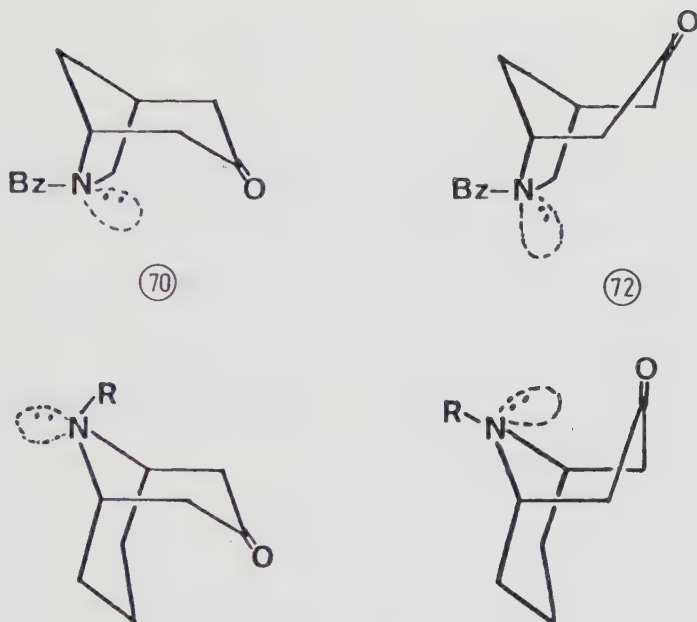
Die Reaktivität der metallorganischen Verbindungen reichte somit nicht aus, um die auf Seite 108/109 beschriebenen im Norgranatansystem 44-49 auftretenden sterischen Wechselwirkungen zu überwinden.

Der Vergleich des Aminoketons (70) mit den Norgranatan-Derivaten 44-49 hinsichtlich der sterischen Verhältnisse zeigt, warum ein nucleophiler Angriff an der Carbonylgruppe von (70) mehr begünstigt ist.

214) O.H.OLDENZIEL und A.M.VAN LEUSEN, Tetrahedron Lett. 1973, 1357

215) A.I.MEYERS und E.D.MIHELICH, Angew.Chem. 88, 321(1976)

216) B.ANGELO, Bull.Soc.Chim.Fr. 5, 1848(1970)



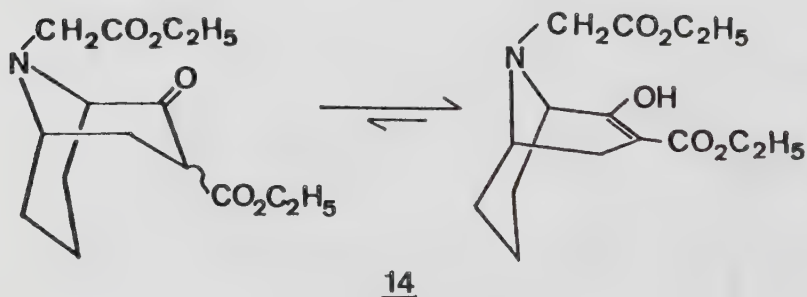
44-49

Der von MÖLLER²¹³⁾ untersuchte Bicyclus (70) kann den Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar am Stickstoff und dem negativ geladenen Sauerstoff durch Umklappen des Piperidinrings in die Wannenkonformation (72) ausweichen. Diese Möglichkeit ist zwar bei den Verbindungen 44-49 durch Einnehmen der bevorzugten S/S-Konformation auch vorhanden, jedoch sollte die durch die Propylenbrücke hervorgerufene sterische Hinderung der Carbonylgruppe größer sein, als die durch die Methylenbrücke in (72) auftretenden sterischen Effekte.

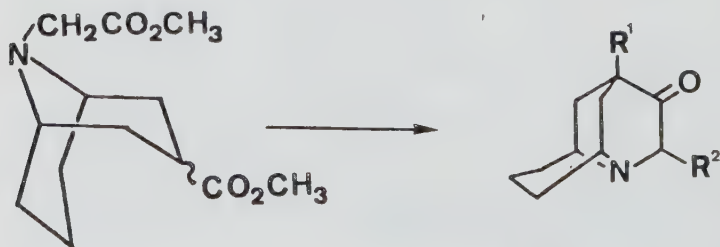
Zum Aufbau des tricyclischen Ringsystems 1 aus Norgranatan-Derivaten mußte daher ein anderer Weg beschriftet werden.

3.2. Aufbau des "Granatachinuclidin"-Systems 1 durch DIECKMANN-Ringschluß des Diesters 58

Nach den Ausführungen auf S.51 scheiterte die DIECKMANN-Kondensation von Verbindung 14 auf Grund der ambidenten Funktion des β -Ketoesters, durch die ein einheitlicher Reaktionsverlauf nicht gewährleistet wurde.



Im Gegensatz zu Verbindung 14 ist im Diester 58 die Verminderung der Reaktionsfähigkeit des Estercarbonyls am C-3 bei nucleophilen Reaktionen durch das Fehlen der Ketofunktion am C-2 aufgehoben.

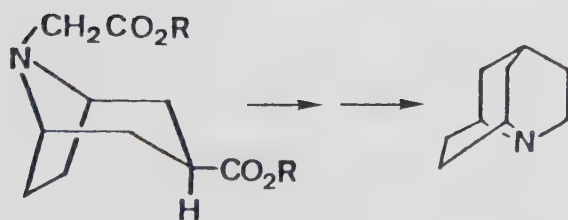
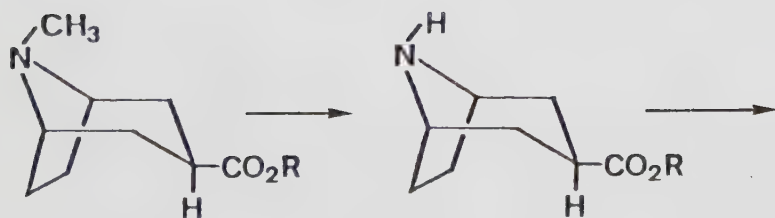
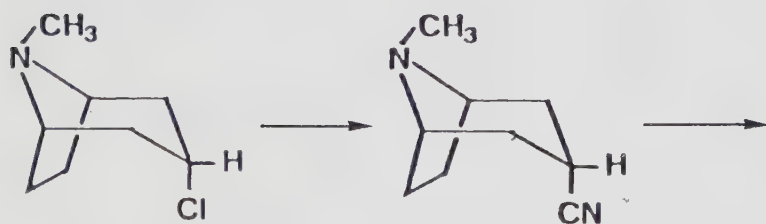
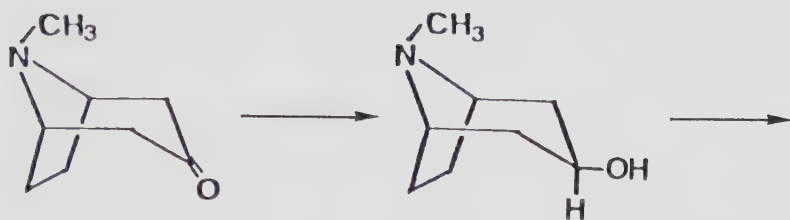


58

59 $R^1 = H, R^2 = CO_2CH_3$

59a $R^1 = CO_2CH_3, R^2 = H$

Schema 8:



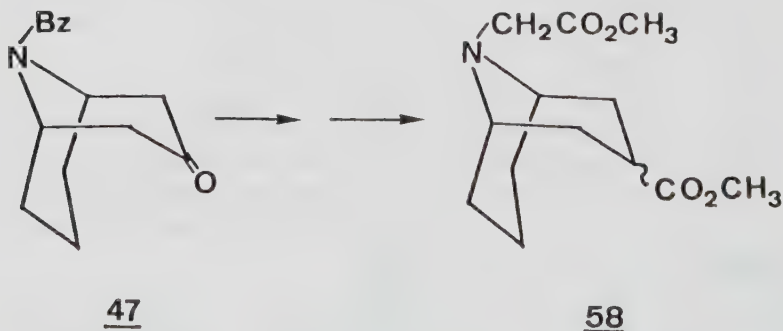
(73)

(15)

Dadurch sollte die DIECKMANN-Cyclisierung, die eine gebräuchliche Synthese von Chinuclidin-Derivaten darstellt^{61,127,217-219}, zu den beiden möglichen tricyclischen β -Ketoestern 59 und 59a führen.

SCHUMANN²²⁾ erhielt den für die DIECKMANN-Kondensation zum Tropachinuclidin (15) eingesetzten Diester (73) nach Vorarbeiten von ARCHER und Mitarbeitern²²⁰⁾ in einer fünfstufigen Synthese aus Tropinon (s.Schema 8).

Analog dieser Synthesefolge sollte sich aus dem Benzyl-norgranatanon-(3) (47), das sich in seiner Grundstruktur gegenüber der entsprechenden Tropanverbindung durch eine zusätzliche Methylengruppe im Ringsystem unterscheidet, der Diester 58 darstellen lassen.

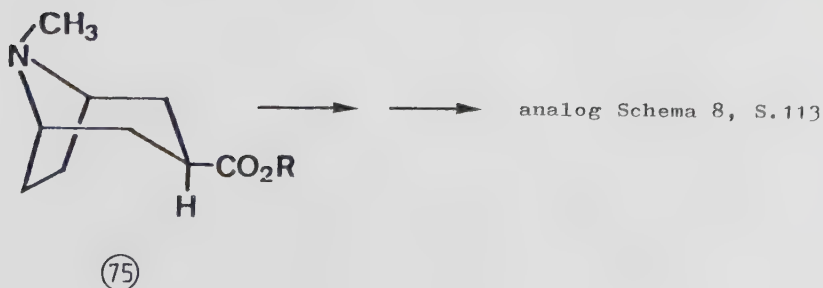
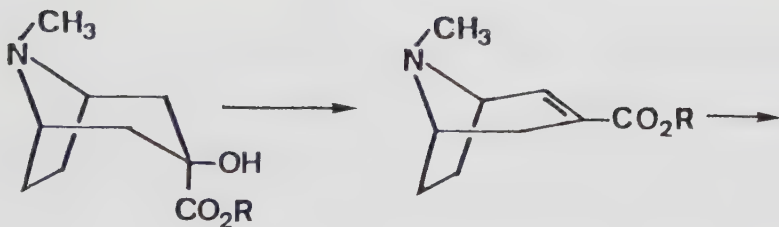
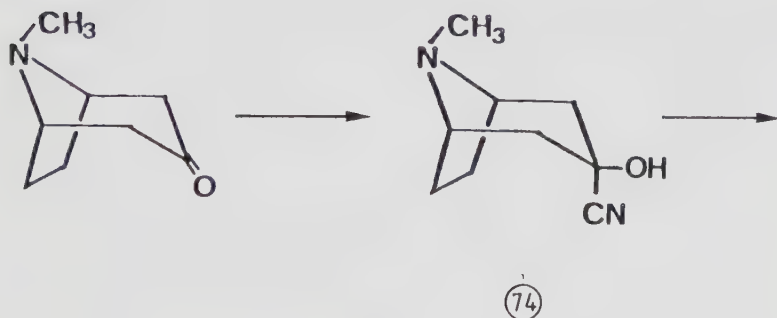


Die von ZIRKLE und Mitarbeitern¹⁹⁵⁾ beschriebene Synthese von Tropan-3 β -carbonsäuremethylester (75) über das Cyanhydrin (74) (s.Schema 9) stellt eine weitere Möglichkeit dar, einen Zugang zum gesuchten Diester 58 zu finden. Beim

-
- 217) G.R.CLEMO und T.P.METCALFE, J.Chem.Soc. 1937, 1989
 218) L.H.STERNBACH und S.KAISER, J.Am.Chem.Soc. 74, 2215 (1952)
 219) M.V.RUBTSOV, V.A.VOROB'EVA, E.E.MIKHLINA und N.A.KOMAROVA, Zh.Obshch. Khim. 34, 2218 (1964); Chem.Abstr. 61, 9463 (1964)
 220) S.ARCHER, M.R.BELL, T.R.LEWIS, J.W.SCHULENBERG und M.J.UNSER, J.Am.Chem.Soc. 80, 4677 (1958)

Vergleich der Reaktionen (s. Schema 8 bzw. 9) bzw. der Ausbeuten erscheint jedoch der von SCHUMANN²²⁾ sowie ARCHER und Mitarbeitern²²⁰⁾ benutzte Weg einfacher bzw. ergiebiger.

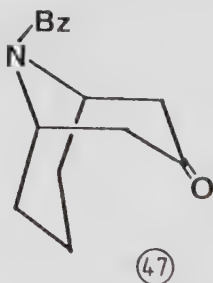
Schema 9:



3.2.1. Darstellung von 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (47)

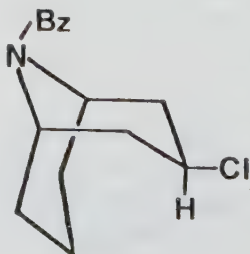
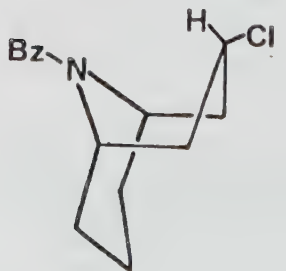
Für den Syntheseweg zum Diester 58 wurde wegen der leichten Abspaltbarkeit der N-Benzyl-Schutzgruppe das Norgranatan-Derivat 47 als Ausgangssubstanz eingesetzt (s.S.97).

Verbindung 47 ist nach der Methode von ROBINSON-SCHÖPF^{78, 161)} leicht aus Glutardialdehyd, Benzylamin und Acetondicarbonsäure zugänglich (s.S.68/69).



3.2.2. Überlegungen zum weiteren Syntheseverlauf

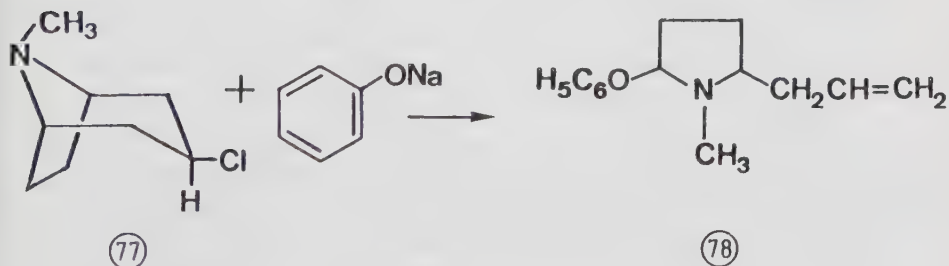
Entsprechend dem Syntheseweg zum Tropachinuclidin (15) (s.Schema 8, S.113) sollte das N-Benzyl- α -chlor-norgranatan (54) eine geeignete Zwischenstufe für den Aufbau des Granatachinuclidinsystems (1) (s.S.76) darstellen.



Das Norgranatan-Derivat 54 liegt als Verbindung mit endo-ständigem Substituenten am C-3, der größer als Wasserstoff ist, in der S/W-Konformation vor, während die am C-3 exo-substituierte Verbindung (76) die S/S-Konformation einnimmt (s.S.105).

Das ebenfalls zur Verfügung stehende N-Benzyl-3 β -chlornorgranatan ((76)) kann wegen der Unbeständigkeit im basischen Medium für die weitere Synthese nicht eingesetzt werden, da in Anlehnung an das entsprechende 3 β -Chlortropan ((77)) unter diesen Bedingungen eine Aufspaltung des Piperidinringes angenommen werden darf.

So haben NADOR und Mitarbeiter²²¹⁾ in der Tropanreihe die Umsetzung von 3 β -Chlortropan mit Natriumphenolat untersucht. Sie stellten fest, daß der Tropanring unter den basischen Reaktionsbedingungen durch synchrone Fragmentierung²²²⁾ zum Pyrrolidin (78) aufgespalten wird.

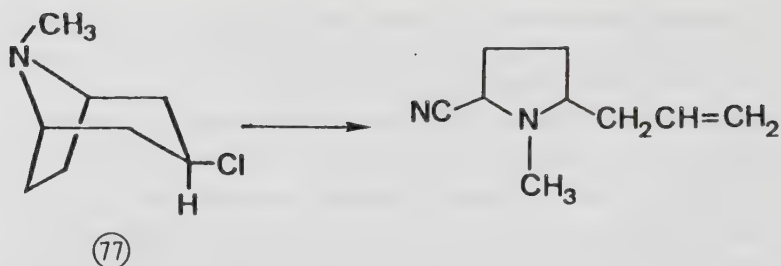


Das entspricht der Beobachtung anderer Autoren²²³⁾, die bei der Reaktion von (77) mit Kaliumcyanid fanden, daß hier ebenfalls die stereochemischen Voraussetzungen für eine Fragmentierung erfüllt sind.

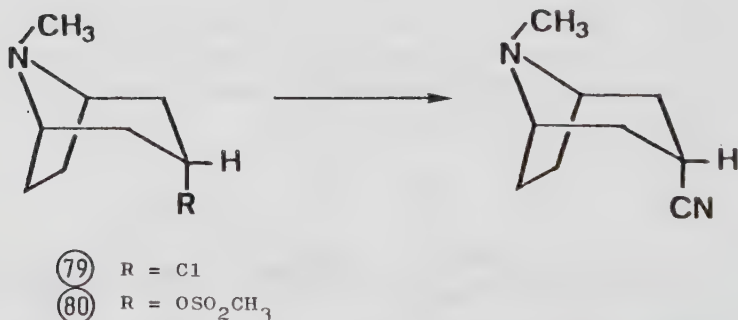
221) G.KRAISS, P.SCHEIBER und K NADOR, J.Chem.Soc.B: 1971, 2145

222) H.MARSCHALL und P.VOGEL, Chem.Ber. 107, 2176 (1974)

223) S.ARCHER, T.R.LEWIS und B.ZENITZ, J.Am.Chem.Soc. 80, 958 (1958)



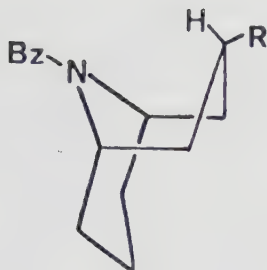
Das 3-Chlortropan ((79)) und das 3-Methansulfonat ((80)) dagegen reagierten in der erwarteten Weise zum 3-Tropanylcyanid²²³⁾.



Überträgt man die Ergebnisse der oben genannten Autoren auf das Norgranatansystem, muß auch hier die 3-Chlor- bzw. die 3-Methansulfonat-Verbindung zur Reaktion mit Kaliumcyanid eingesetzt werden, um das Nitril mit intaktem Granatanring zu erhalten.

ARCHER und Mitarbeiter²⁰¹⁾ stellten das 3-Chlortropan ((79)) bzw. das 3-Methansulfonat ((80)) auf verschiedenen Synthesewegen her. Während das Tropanol-(3) mit Methansulfonsäurechlorid unter Erhaltung der Konfiguration reagiert, wird zur Darstellung des 3-Chlortropans das Tropanol-(3β) mit Thionylchlorid unter Konfigurationsumkehr umgesetzt (s. Schema 8, S. 113). Da das analoge Verhalten der Norgranatan-Derivate erwartet werden kann²²⁴⁾, sollte zunächst die Synthese der Verbindungen 54 und (81) versucht werden.

224) K. STACH und O. DOLD, *Arzneim.-Forsch.* 12, 1022 (1962)



54 R = Cl

(81) R = OSO₂CH₃

3.2.3. Reduktion von 47 zu 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]-nonanol-(3 α) und -(3 β) (50 und 51)

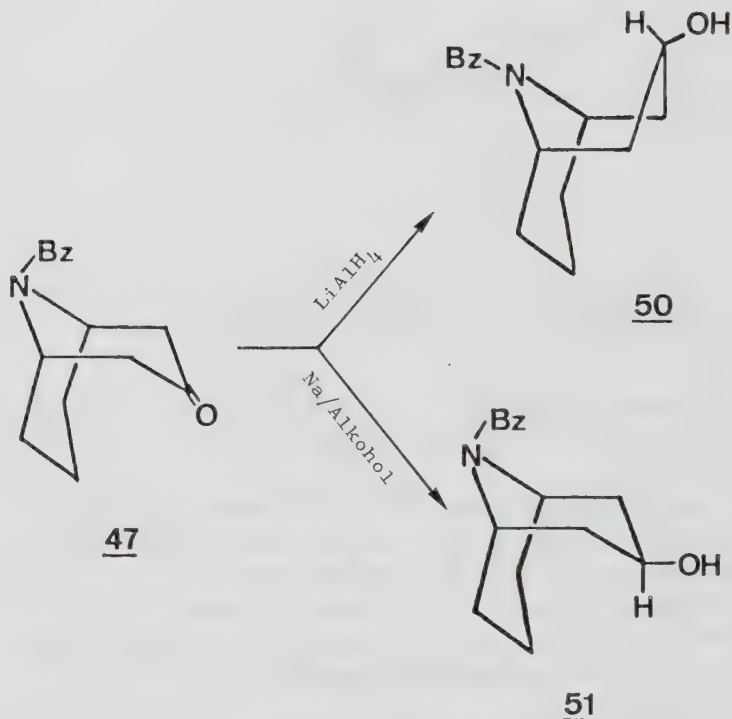
Nach verschiedenen Angaben²²⁴⁾ führt sowohl die Reduktion von Norgranatanon-(3)-Derivaten mit LiAlH₄ als auch ihre Hydrierung mit RANEY-Nickel überwiegend zu den entsprechenden Norgranatanolen-(3 α) mit trans-Stellung von NR-Brücke und OH-Gruppe, wobei die 3 β -Formen nur chromatographisch von den Autoren nachgewiesen werden konnten.

Diese Beobachtungen über den sterischen Verlauf der Reduktion der Norgranatan-Derivate mit LiAlH₄ stimmen mit den Angaben anderer Autoren^{195,225)} überein, die aus Pseudopelletierin (45) nach dieser Methode ebenfalls überwiegend Granatanol-(3 α) erhielten. Nach ihrer Aussage ergeben sterisch nicht gehinderte Ketone mit LiAlH₄ überwiegend das äquatoriale Isomere, während stark gehinderte Ketone unter diesen Bedingungen hauptsächlich axiales Produkt liefern.

Die Reduktion mit Natrium in Alkohol führt dagegen durch einen endo-Angriff des Wasserstoffs an der Carbonylgruppe zum großen Teil zum β -Isomeren²⁰¹⁾.

Die Durchführung der Reduktion von Verbindung 47 nach diesen Vorschriften sowohl mit LiAlH₄ als auch mit Natrium in Alkohol lieferte die in der Literatur beschriebenen isomeren Alkohole 50 und 51 in guten Ausbeuten²²⁴⁾.

225) H.S.AARON, C.P.FERGUSON und C.P.RADER, J.Am.Chem.Soc. 89, 1431 (1967)



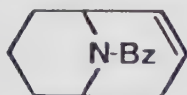
3.2.4. Halogenierung von 50 zu 9-Benzyl- α -chlor-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (54)

Der Austausch der alkoholischen Gruppen in den Verbindungen 50 und 51 durch eine Gruppe geringerer Nucleophilie als des Hydroxidion (s.S.70) verlief nicht den Erwartungen gemäß.

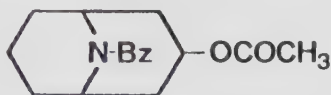
STACH und DOLD²²⁴⁾ erhielten α -Chlorgranatan durch Umsetzung von Granatanol-(3 β) mit Thionylchlorid in Chloroform, allerdings in einer Ausbeute von nur 28 %. Andere Autoren²²¹⁾ haben das ebenfalls α -konfigurierte Methansulfonat aus Granatanol-(3 α) und Methansulfonsäurechlorid hergestellt.

Entsprechend diesen Vorschriften gelang es jedoch nicht, die analogen Benzylverbindungen zu synthetisieren.

Weitere erfolglose Halogenierungsversuche an Verbindung 50 führten unter anderem bei der Umsetzung mit azeotroper Bromwasserstoffsäure zum Eliminierungsprodukt 52 und bei der Reaktion mit azeotroper Bromwasserstoffsäure in Eisessig zum Ester 53.

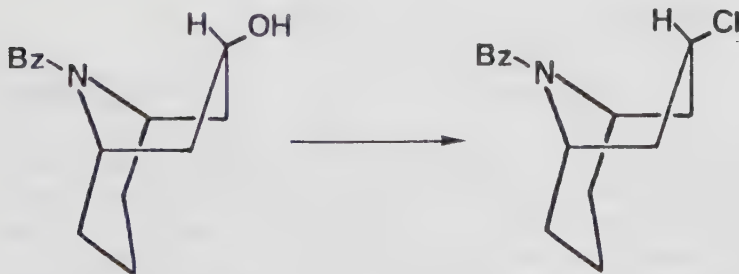


52



53

Schließlich gelang die Darstellung der α -Chlorverbindung 54 aus 50 mit Methansulfonsäurechlorid und Collidin^{220,226}). Die Ausbeute war allerdings mit 35 % wegen der schwierigen Aufarbeitung (s.exp.Teil) gering.



50

54

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 54 (Abb.20) erscheint das Multiplett des Protons am C-3-Atom bei $\delta = 4,4$.

Aus der Größe der Kopplungskonstanten können bei fixierten Ringen Rückschlüsse auf die Konfiguration der Substituenten gezogen werden. In der Sesselkonformation ist die Kopplungs-

226) M.S.NEWMAN, J.R.LE BLANC, H.A.KARNES und G.AXELRAD,
J.Am.Chem.Soc. 86,868(1964)

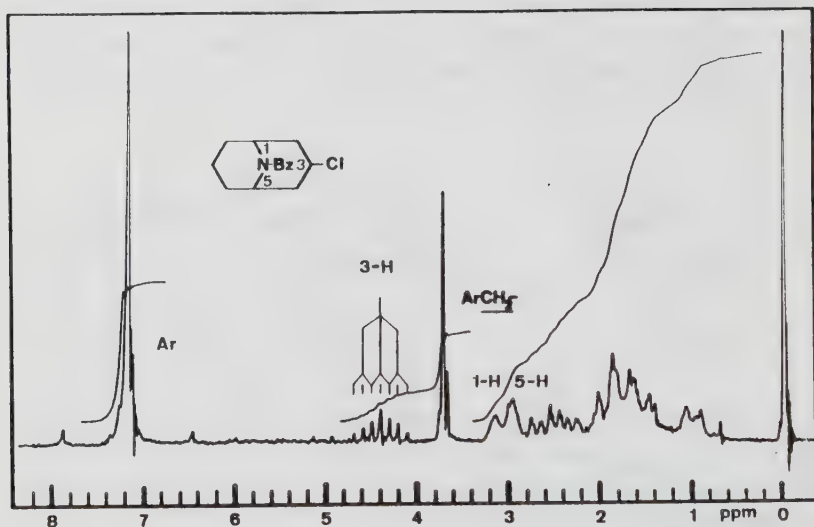


Abb.20: ^1H -NMR-Spektrum von 54 (CDCl_3)

konstante J_{aa} beträchtlich größer (9-13 Hz) als J_{ae} (2-6 Hz) und J_{ee} (2-4 Hz) ¹⁸⁷).

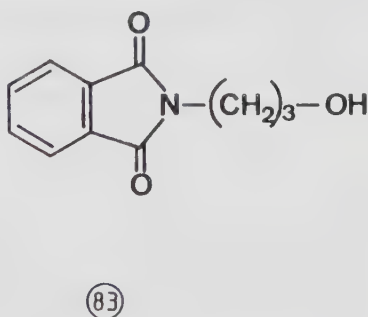
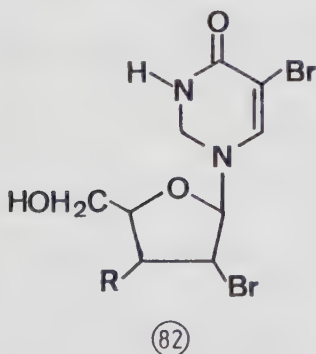
Entsprechend den Untersuchungen an 3-substituierten Tropan-Derivaten ⁷⁵) ist das Proton am C-3 der homologen Norgranatanverbindungen als X-Teil eines $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ -Systems aufzufassen. Beide Formen unterscheiden sich durch die Stellung des Chlorsubstituenten. Das Signal von H^x neben der Chlorgruppe ist im Spektrum von den Banden der restlichen Protonen soweit abgetrennt, daß die Kopplungen nahezu nach erster Ordnung interpretiert werden können.

In Verbindung 54 findet man ein Triplett von Triplets, aus denen man die Kopplungen $J_{aa} = 11$ Hz und $J_{ae} = 6$ Hz ermitteln kann. Aus diesen Betrachtungen ergibt sich die äquatoriale Stellung des Chloratoms. Das Auftreten dieser Konfiguration steht nur in scheinbarem Widerspruch zu Ergebnissen von anderen Autoren ^{22,75,220}), die bei der analogen Umsetzung von Tropanol-(3a) nur die axialständige Chlorver-

bindung isolieren konnten. Dieser Widerspruch klärt sich auf, wenn man berücksichtigt, daß nach Feststellungen verschiedener Autoren^{118,121,208)} (s.S.104) 3-endo-substituierte Granatan-Derivate nicht in der S/S- sondern in der S/W-Konformation vorliegen. Aus diesem Grund ist das in der Sessel-Konformation axial stehende Chloratom von 54 nach Umklappen in die Wannenkonformation äquatorial ausgerichtet.

Ein Argument für den unerwarteten Reaktionsverlauf bei der Darstellung von 54 ist bestimmt darin zu sehen, daß die Methansulfonsäuregruppe leicht durch Chloridanionen substituiert werden kann.

Ähnlich begründeten KUSZMANN und Mitarbeiter²²⁷⁾ das teilweise Entstehen an Chlorverbindung bei der Umsetzung von (82) mit Methansulfonsäurechlorid.



Nicht nur das Methansulfonat- sondern auch das p-Toluolsulfonatanion scheinen leicht durch anwesende Chloridionen austauschbar zu sein, denn KORMENDY²²⁸⁾ erhielt bei dem Versuch, den Alkohol (83) in das p-Toluolsulfonat überzuführen, 43 % an Chlorverbindung neben geringen Mengen an p-Toluolsulfonsäureester. Auf Grund dieser Beispiele kann angenommen werden, daß sich bei der Umsetzung von Benzylnorgrana-

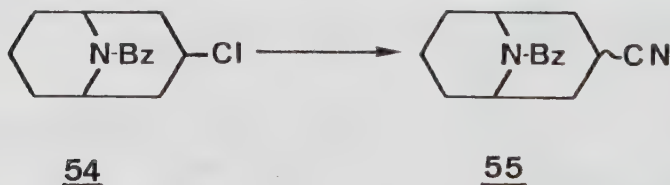
227) M.MERESZ, P.SOHAR und J.KUSZMAN, Tetrahedron 33,2131 (1977)

228) K.KORMENDY, Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 94,373(1977); Chem.Abstr. 88,136550d(1978)

tanol-(α) (50) mit Methansulfonsäurechlorid neben der Chlorverbindung 54 auch das Methansulfonat (81) gebildet hat, das jedoch aus dem dunkelbraunen, zähen Rohprodukt nicht isolierbar war.

3.2.5. Darstellung von 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-nitril (55) aus 54

Analog den Untersuchungen von ARCHER und Mitarbeitern²²⁰⁾ am α -Chlortropan (79) (s.S.118) sollte auch die Umsetzung von Verbindung 54 mit nucleophilen Reagenzien wie dem Cyanidion unter Erhaltung der Konfiguration verlaufen.



Nach Durchführung der Reaktion mit Kaliumcyanid in DMSO²²⁹⁾ wird der größte Teil des entstandenen Nitrils kristallin erhalten. Der flüssige Anteil müßte entsprechend den Literaturangaben^{22,75,220)} das β -Isomere darstellen, dessen Entstehung entweder auf eine Epimerisierung während der Reaktion oder auf eine S_N2 -Reaktion des Cyanidions mit der α -Verbindung 54 zurückzuführen ist.

Die Nitrilbande erscheint im IR-Spektrum von 55 bei 2220/cm. Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.21) überlagern sich die Signale der Brückenkopfprotonen mit dem Multiplett des C-3-Protons zwischen $\delta = 3,2$ und $\delta = 2,8$, so daß keine Aussage über die Stellung der Nitrilgruppe getroffen werden kann.

229) L.FRIEDMAN und H.SHECHTER, J.Org.Chem. 25,877(1960)

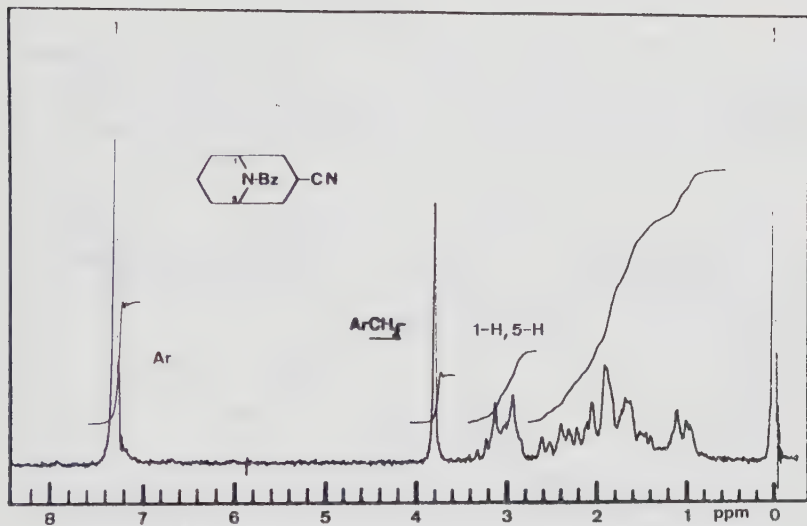


Abb.21: ^1H -NMR-Spektrum von 55 (CDCl_3)

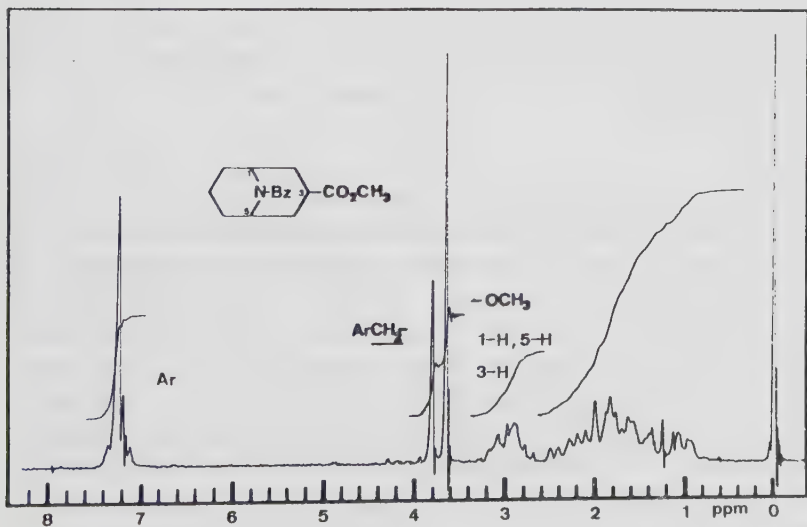
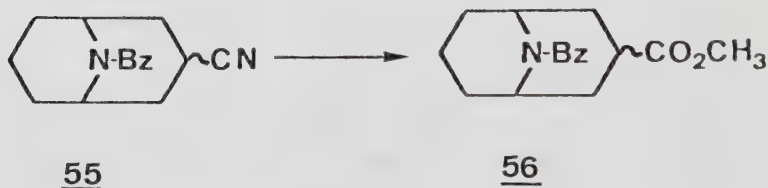


Abb.22: ^1H -NMR-Spektrum von 56 (CDCl_3)

3.2.6. Umsetzung von 55 zu 9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (56)

Zur Darstellung des Esters 56 bietet sich die Reaktion nach PINNER⁸²⁾ an. Verbindung 56 entstand in 71proz. Ausbeute. Zur Reinigung wurde die Base im Vakuum destilliert.



Im IR-Spektrum von 56 ist die Nitrilbande verschwunden, dafür erscheint bei 1730/cm die Absorption der Estercarbonylgruppe. Wie bei Verbindung 55 kann auch aus dem ¹H-NMR-Spektrum von 56 (Abb.22) durch Überlagerung der Signale der Brückenkopfprotonen mit dem Multipllett des C-3-Protons keine Angabe über die Konfiguration am C-3 erfolgen. Es ist jedoch entsprechend den Befunden am Tropansystem wahrscheinlich, daß die Estergruppe am C-3 äquatorial steht^{22,75,220}).

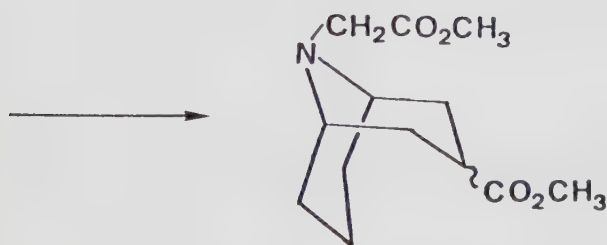
3.2.7. Darstellung von 9-Methoxycarbonylmethyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (58) aus 56

Die weiteren Syntheseschritte zum Diester 58 - Debenzylierung und N-Alkylierung mit Bromessigester - erfolgten analog der Darstellung von Verbindung 14 (s.S.46ff.). Sowohl das sekundäre Amin 57 als auch der Diester 58 wurden zur Elementaranalyse in das Hydrochlorid überführt. Die erfolgreich verlaufenen Reaktionen wurden außerdem durch spektroskopische Methoden gesichert.



56

57



58

So kann im ^1H -NMR-Spektrum von 57 (Abb.23) das Signal der NH-Gruppe, ein scharfes Singulett bei $\delta = 1,8$ durch Austausch mit D_2O identifiziert werden.

Die vollständig verlaufene N-Alkylierung von 57 mit Bromessigester wird im ^1H -NMR-Spektrum von 58 (Abb.24) bestätigt. Die Protonen der beiden Estermethylengruppen sind chemisch und magnetisch nicht äquivalent und erscheinen als Singuletts bei $\delta = 3,7$. Die beiden Protonen der N- CH_2 -Gruppe werden als scharfes Singulett bei $\delta = 3,5$ beobachtet.

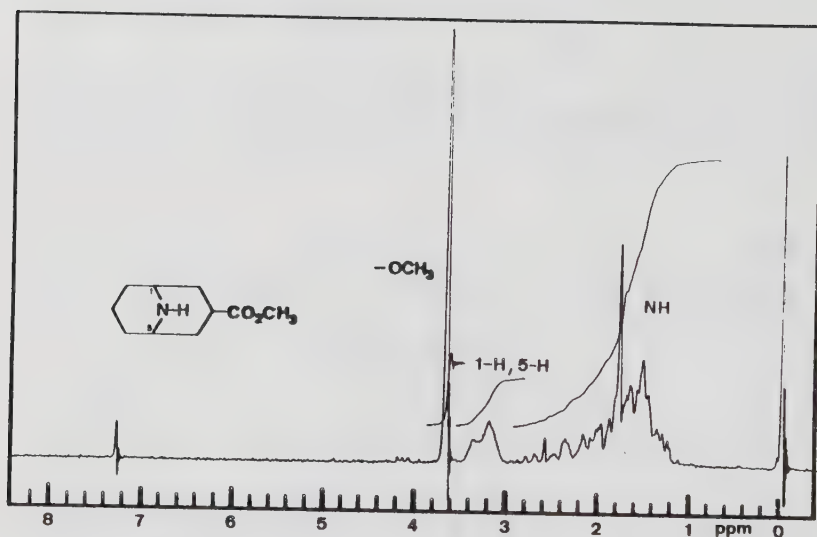


Abb. 23: ¹H-NMR-Spektrum von **57** (CDCl₃)

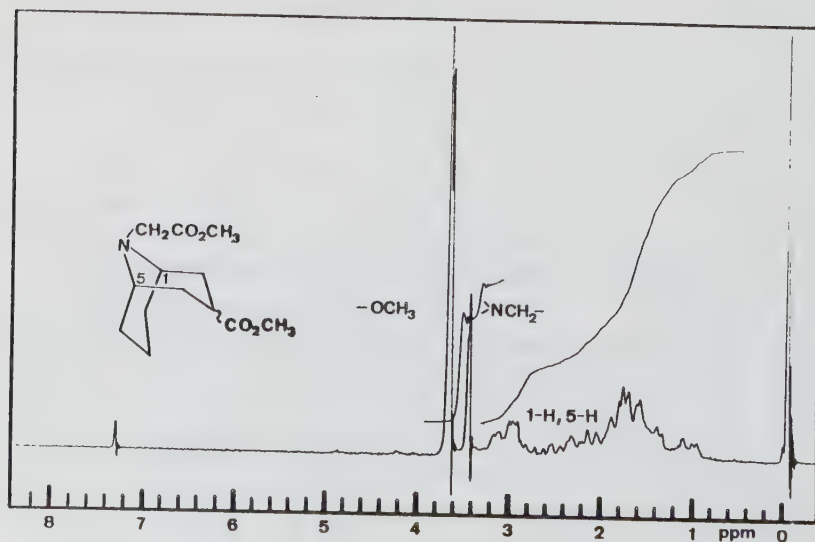
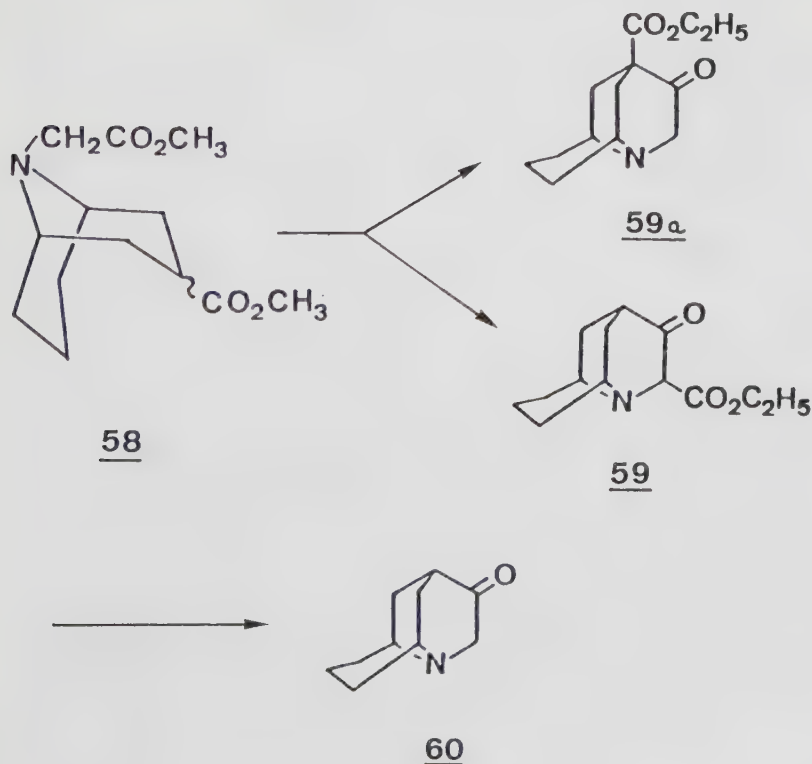


Abb. 24: ¹H-NMR-Spektrum von **58** (CDCl₃)

3.2.8. DIECKMANN-Ringschluß von 58 zu 8-Azatricyclo-
[5.3.1.0^{3,8}]undecanon-(10) (60)

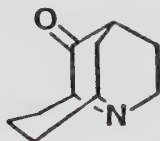
Entsprechend den Überlegungen auf S.112 können sich bei der DIECKMANN-Kondensation von 58 die tricyclischen Produkte 59 und 59a bilden.

Die Reaktion wurde zunächst unter den Ringschlußbedingungen durchgeführt, die die beiden bicyclischen β -Ketoester 11 und 12 (s.S.31) ergeben hatten. Hierbei entstanden aber nur geringe Mengen der gesuchten β -Ketoester 59 bzw. 59a. Wesentlich ergiebiger verlief die Kondensation, wenn der Diester 58 mit Kaliumethylat in siedendem Toluol umgesetzt wurde²²⁾.

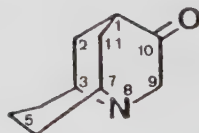


Im IR-Spektrum des tricyclischen β -Ketoesters fehlen die für enolisierte β -Ketoester charakteristischen Absorptionen um 1660 und 1620/cm fast vollständig. Obwohl die für Enole typische Eisen(III)-chlorid-Reaktion positiv ausfällt, kann im ^1H -NMR-Spektrum kein enolisches Proton beobachtet werden. Auf Grund dieser Untersuchungen sollte der tricyclische β -Ketoester überwiegend in der Struktur 59a vorliegen.

Da das Gemisch der β -Ketoester 59 und 59a nicht analysenrein darstellbar war, wurde es ohne Reinigung durch Erhitzen in salzsaurer Lösung zur Verseifung und Decarboxylierung eingesetzt. Das bisher unbekannte tricyclische Keton 60 entstand in 50proz. Ausbeute, bezogen auf den Diester 58. Es ist im Gegensatz zu dem strukturisomeren Granatachinucidon-(2) (32) (s.S.76) kristallin und schmilzt bei 87°C .



32



60

Der systematische Name von Verbindung 60 ist 8-Azatricyclo-[5.3.1.0^{3,8}]undecanon-(10).

Im IR-Spektrum von 60 tritt die für Ketogruppen charakteristische Absorption bei 1720/cm auf.

Im ^1H -NMR-Spektrum des Granatachinucidons-(10) (60) (Abb.25) erscheint wie im strukturisomeren Granatachinucidon-(2) (32) (Abb.15, S.77) als charakteristisches Signal das Brückenkopfproton am C-1 deutlich abgesetzt als Multiplett bei $\delta = 2,4$. Die beiden Methylenprotonen in Verbindung 60, die in Nachbarstellung zum Stickstoff stehen, sind auf Grund der Symmetrie des Moleküls magnetisch äquivalent und werden bei $\delta = 3,2$ als scharfes Singulett aufgezeichnet.

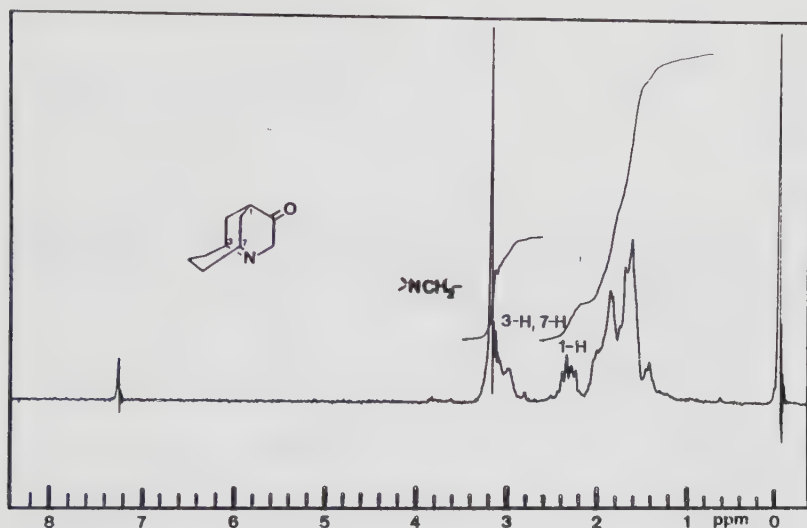
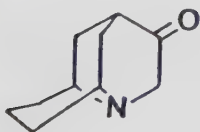


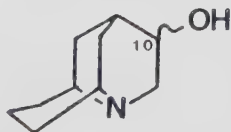
Abb.25: ^1H -NMR-Spektrum von 60 (CDCl_3)

3.2.9. Reduktion von 60 zu 8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanol-(10) (61)

Analog der Darstellung von Tropachinuclidol²²⁾ wurde die Carbonylfunktion in 60 mit Natriumborhydrid reduziert. Das Granatachinuclidol (61) fiel nach der Reaktion sofort analysenrein an und schmilzt bei 149°C .



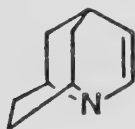
60



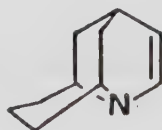
61

Im ^1H -NMR-Spektrum von 61 können die Ringprotonen auf Grund der Komplexizität der Protonenresonanzen nicht zugeordnet werden. Eindeutig konnte nur das Signal der Hydroxylgruppe, ein Singulett bei $\delta = 3,9$, durch Austausch mit D_2O nachgewiesen werden.

Interessant wäre nun die Synthese des Dehydrogranatachinuclidins ((16)) durch Eliminierung von Wasser aus 61, wie sie analog schon SCHUMANN²²⁾ bei der Darstellung des Dehydrotropachinuclidins ((84)) durchgeführt hatte.



(84)



(16)

Dieses Dehydrogranatachinuclidin ((16)) stellt nur formal ein Enamin dar. Es müßte sich von gewöhnlichen Enaminen hinsichtlich seiner Reaktivität unterscheiden^{18,19,61,230)}, da auf Grund der BREDT-Regel^{24,156)} das Stickstoffatom am Brückenkopf keine stabile Doppelbindung ausbildet und sich deshalb protonierte Dehydrochinuclidine nicht in die Carbenium-Imonium-Form umlagern können (s.S.6).

Auf diese Untersuchungen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen. Die Beschäftigung mit tricyclischen Aminen dieses Typs soll jedoch zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

230) C.A.GROB, A.KAISER und E.RENK, *Helv.Chim.Acta* 40, 2170 (1957)

C ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine Teilstruktur 1 des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin aufzubauen.

Zur Erreichung dieses Ziels wurden vier Synthesewege geplant.

1.

Der erste Weg führte in Anlehnung an die Untersuchungen von WALLMICH⁶³⁾RATH zu den bicyclischen β -Ketoestern 11 und 12 (s.Schema 3, S.21) als Schlüsselsubstanzen für den weiteren Aufbau des tricyclischen Systems 1. Ausgehend von diesen beiden Verbindungen kamen mehrere Möglichkeiten für einen Ringschluß zu 1 in Betracht (s.Schema 5, S.41).

Eine Kettenverlängerung am Stickstoff mit Bromessigester ergab den Diester 14 (s.S.48). Da die mit dieser Verbindung durchgeführte DIECKMANN-Kondensation auf Grund der bestehenden Keto-Enol-Tautomerie des β -Ketoesters 14 jedoch nicht einheitlich verlief, konnte kein Cyclisierungsprodukt isoliert werden (s.S.50).

Eine Kettenverlängerung am C-3 der Verbindungen 11 und 12 mit α -Halogenessigestern zu 17 lieferte weder über den Diester 16A noch über die Enamine 20 und 21 ausreichende Ergebnisse (s.S.52ff.).

Reduktionsversuche an den Enolethern 22 und 23 bzw. an den beiden β -Ketoestern 11 und 12 mit Lithium/Ammoniak bzw. mit Natriumcyanoborhydrid zeigten, daß die Carbonylfunktion in diesen bicyclischen Verbindungen durch die hohe Stabilität des konjugierten Chelats schwer angreifbar ist (s.S.56ff.).

Erfolgreich verlief der Ringschlußversuch zu 1 über das sekundäre Aminoketon 26, das sich aus 12 durch Decarboxylierung und Abspaltung der N-Benzoylgruppe herstellen ließ (s.S.63ff.). Die anschließende Kettenverlängerung am Stickstoff gelang mit Ethylenoxid und führte zu Verbindung 27, die nach Bromierung mit Phosphortribromid den Tricyclus 32 lieferte. 32 enthält die bisher unbekannte Teilstruktur 1

die in Analogie zum Tropachinuclidin (15) als "Granatachinuclidin" bezeichnet wurde (s.S.76).

Letztere Reaktionsfolge wurde zuvor am gut zugänglichen Aminoketon 28 ausgearbeitet und ergab dabei das tricyclische Keton 30 (s.S.75).

Wie aus den vorstehend skizzierten Untersuchungen hervorgeht, würden die bicyclischen Verbindungen 24 bzw. 25, bei denen die störende Carbonylfunktion am C-2-Atom fehlt, bessere Voraussetzungen für einen Ringschluß zum tricyclischen System 1 mit sich bringen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde der zweite Syntheseweg nach Schema 7 (s.S.82) geplant.

2.

Dazu war es notwendig, die Piperidinverbindungen 39 bzw. 42 mit cis-ständigen 2,6-Substituenten herzustellen. Als Ausgangsstoff wurde Pyridin-2,6-dicarbonsäure (33) gewählt.

Nach Veresterung von 33 zum Diester 34 konnte durch anschließende Hydrierung Piperidin-2,6-dimethanol (36) in guten Ausbeuten hergestellt werden.

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen am N-Benzyl-piperidin-Derivat 37 bestätigten die cis-Konfiguration der 2,6-Substituenten (s.S.85/86).

Die gleichzeitige Umsetzung der beiden alkoholischen Funktionen sowie der sekundären Aminogruppe mit p-Toluolsulfonsäurechlorid schlug wahrscheinlich auf Grund intramolekularer Nebenreaktionen fehl.

Aus dem gleichen Grund entstanden vermutlich bei der Reaktion des Dihalogenids 38 mit Chlorameisensäureester nur geringe Mengen des gewünschten Urethans 39 (s.S.89).

Deshalb wurde durch Einführung eines p-Toluolsulfonylrests am Stickstoff von 35 versucht, den eingeschlagenen Syntheseweg abzuändern. Dabei mußte jedoch durch die Isomerisierungstendenz solcher 2,6-disubstituierter Piperidine mit dem Auftreten eines cis/trans-Isomerengemischs gerechnet werden (s.S.90/91).

Im weiteren Verlauf der Synthese konnten erst beim 1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(chlormethyl)-piperidin (42) eindeutige Anzeichen für das Vorliegen zweier Isomeren gefunden werden. Es gelang aber nicht, dieses Diastereomeregemisch vollständig zu trennen und somit cis-42 und trans-42 darzustellen (s.S.94/95).

Die Umsetzung von 42 wurde nach verschiedenen Methoden mit Malonsäuredinitril durchgeführt, eine Isolierung des gesuchten Bicyclus 43 war jedoch nicht möglich (s.S.95/96).

3.

Da es nicht gelungen war, über das 2,6-disubstituierte Piperidin-Derivat 42 das bicyclische System 43 als Zwischenverbindung zur Darstellung vom Tricyclus 1 aufzubauen, wurde im dritten Syntheseweg versucht, von den Norgranatanon-(3)-Derivaten 44-49 durch Kettenverlängerung am C-3 zu Verbindungen zu gelangen, die durch eine Brückenbildung zum Stickstoff die Synthese der Teilstruktur 1 des Ajmalins ermöglichen (s.S.97).

Sowohl bei den Umsetzungen der Verbindungen 44-49 nach COPE, WITTIG und REFORMATZKY als auch bei den Reaktionen mit Tosylmethylisocyanid oder mit lithiumorganischen Verbindungen entstanden neben wechselnden Mengen an Ausgangssubstanz viele Nebenprodukte (s.S.101 und 109ff.).

Die Auswirkungen sterischer Einflüsse auf das Reaktionsverhalten der Norgranatanone-(3) 44-49 bei den oben genannten Umsetzungen wurden diskutiert (s.S.102ff.).

4.

Eine weitere geeignet erscheinende Zwischenstufe für den Aufbau des "Granatachinuclidin"-Systems 1 stellt der Diester 58 (s.S.126) dar, bei dem im Gegensatz zum β -Ketoester 14 der Verlauf der DIECKMANN-Kondensation zum Tricyclus 1 durch die fehlende Carbonylfunktion am C-2 nicht gestört werden kann (s.S.112).

Verbindung 58 wurde über eine 6-stufige Synthese aus N-Benzylnorgranatanon-(3) (47) gewonnen (s.Schema 8, S.113). Die nachfolgende DIECKMANN-Kondensation von 58 führte in guter Ausbeute zum tricyclischen β -Ketoester 59, der wie der Tricyclus 32 (s.S.76) das neue Ringsystem "Granatachinucidin" (1) enthält (s.S.129).

Weitere Reaktionen an 59 ergaben das tricyclische Keton Granatachinucidon-(10) (60) und nach Reduktion den Alkohol Granatachinucidol-(10) (61) (s.S.129 und 131).

Schließlich wurden die zu erwartenden Eigenschaften des mesomeriebehinderten Enamins (16), des Dehydrogranatachinucidins mit denen gewöhnlicher Enamine verglichen (s.S.132).

D EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

KOFLER-Heiztischmikroskop der Fa.Reichert (Wien)
(Alle Werte sind unkorrigiert)

IR-Spektren:

PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Mod.125
BECKMAN-Spektrophotometer IR 33 und IR 4240

¹H-NMR-Spektren:

VARIAN-Kernresonanzspektrometer Mod.T-60 (60 MHz)
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS);
Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = 0,0$ (ppm)
Die Ziffer hinter der Protonenmenge gibt die Position
der H-Atome am entsprechenden Atom des Gerüsts an.

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

2. Beschreibung der Versuche

6-Methyl-pyridin-2-carbonsäure (2)

121,1 g (1,0 mol) 6-Methyl-pyridin-2-aldehyd (2) werden unter Eiskühlung mit 113,5 g (1,0 mol) 30proz. H_2O_2 nach⁶³⁾ oxidiert.

Ausbeute: 130,0 g (95 %)

Schmp. 129°C (aus Ethanol; Lit.⁶³⁾ 130°C)

6-Methyl-pyridin-2-carbonsäureethylester (4)

137,1 g (1,0 mol) Säure 2 werden mit 250 ml absol. Ethanol unter Einleiten von Chlorwasserstoffgas nach⁶³⁾ verestert.

Ausbeute: 115 g (70 %)

Sdp. 133°C/20,0 Torr (Lit.⁶³⁾ 96-98°C/2,0 Torr)

6-Formyl-pyridin-2-carbonsäureethylester (5)

82,5 g (0,5 mol) Ester 4 werden in 150 ml Eisessig gelöst und mit 55,5 g (0,5 mol) Selendioxid nach⁶³⁾ versetzt.

Ausbeute: 68 g (77 %)

Sdp. 106°C/2,0 Torr (Lit.⁶³⁾ 106-108°C)

Schmp. 39°C (aus Ligroin) (Lit.⁶³⁾ 39-40°C)

6-Ethoxycarbonyl-pyridin-2-acrylsäureethylester (6b)

13,2 g (0,04 mol) Malonsäuremonoethylester werden in 25 ml Pyridin unter Zusatz von 0,62 ml Piperidin gelöst. Dazu werden portionsweise 9,0 g (0,02 mol) Aldehyd 5 gegeben. Die Mischung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Produkt wird nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels (i.Vak.) fest und wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 9,3 g (73,6 %)

Schmp. 58°C (aus Hexan; Lit.⁶³⁾ 58-59°C)

Elementaranalyse: C₁₃H₁₅NO₄ (249,3)

Ber.: C 62,63 H 6,06 N 5,62

Gef.: C 62,62 H 6,03 N 5,62

IR (KBr): 1740 und 1720/cm (Ester-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,5 (q; 2H, CH₂CH₃), 4,3 (q; 2H, CH₂CH₃),
1,4 (t; 3H, CH₂CH₃), 1,4 (t; 3H, CH₂CH₃).

6-Ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (7)

49,8 g (0,2 mol) Diester 6 werden in 100 ml 70proz. Ethanol unter Zusatz von 25,6 g (0,22 mol) konz. HCl nach⁶³⁾ mit PtO₂ als Katalysator hydriert.

Ausbeute: 37,5 g (73 %)

Hydrochlorid von 7

0,4 g des Diesters 7 werden in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. 190°C (aus Isopropanol; Lit.⁶³⁾ 190-191°C)

1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (8)

25,7 g (0,1 mol) Piperidindiester 7 werden unter Zusatz von 20,0 g getrocknetem Na₂CO₃ in 50 ml absol. Ethanol gelöst und nach⁶³⁾ mit 17,1 g (0,1 mol) Benzylbromid in 50 ml absol. Ethanol 10 h bei 30-40°C benzyliert. Es ist darauf zu achten, daß bei der Aufarbeitung keine Wärmeentwicklung auftritt.

Ausbeute: 24,3 g (70 %)

Sdp. 188-190°C/0,2 Torr (Lit.⁶³) 230-235°C/2,0 Torr)

Präparative Schichtchromatographie von 1-Benzyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethylester (8)

Sorbens: PSC-Fertigplatten Kieselgel F 254 der Fa. Merck,
Schichtdicke 2 mm

Fließmittel: CHCl₃/Petrolether/Aceton (50/14/4)

Detektion: UV

R_F = 0,40: trans-8

R_F = 0,53: cis-8

Elutionsmittel: Ethanol

Isomerenverhältnis: cis-8 = 82 Teile

trans-8 = 18 Teile

n_D²² cis-8 1,5069

trans-8 1,5076

¹H-NMR-Spektren: s. S. 28

1-Benzoyl-6-ethoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäureethyl-
ester (2)

77,0 g (0,3 mol) Piperidinester 1 werden in 200 ml absol. Benzol gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre werden langsam 52,0 g (0,4 mol) Benzoylchlorid, gelöst in 50 ml Benzol, unter ständigem Rühren hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 3 h bei Raumtemperatur, anschließend 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird nacheinander mit 10proz. NaOH, 10proz. HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und destilliertem Wasser geschüttelt. Das organische Lösungsmittel wird nach dem Trocknen über Na₂SO₄ entfernt. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 80,0 g (76 %)

Sdp. 196-200°C/0,5 Torr

Elementaranalyse: $C_{20}H_{27}NO_5$ (361,4)

Ber.: C 66,46 H 7,53 N 3,88

Gef.: C 66,66 H 7,59 N 3,86

IR (Film): 1725/cm (Ester-CO), 1633/cm (Amid-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5 (s; 5H, Ar), 4,2 (q; 2H, $\underline{CH_2CH_3}$),
4,2 (q; 2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1,33 (t; 3H,
 $\underline{CH_2CH_3}$), 1,25 (t; 3H, $\underline{CH_2CH_3}$)

1-Benzyl-6-methoxycarbonyl-piperidin-2-propionsäure-
methylester (10)

1,1 g (0,01 mol) cis-8 bzw. 1,1 g (0,01 mol) trans-8 werden jeweils mit einer Mischung aus 1,6 g NaOH (Rotuli), 8 ml H_2O und 80 ml Methanol versetzt und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel (i.Vak.) abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol/ H_2O (10/1) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit so viel etherischer Diazomethanolösung versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt bzw. bis weiterer Zusatz von Diazomethanolösung keine Stickstoffentwicklung mehr zur Folge hat. Das Gemisch wird noch 1 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Ether gelöst und mit verd. NaOH-Lösung und H_2O gewaschen. Der Ether wird über Na_2SO_4 getrocknet und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert. Dabei entsteht aus cis-8 bzw. trans-8 einheitlich ein Isomerengemisch des Dimethylesters 10, das sich mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht in seine Isomeren trennen läßt.

Ausbeute: 0,4 g (41 %)

Sdp. 201°C/0,3 Torr

Elementaranalyse: $C_{18}H_{25}NO_4$ (319,4)

Ber.: C 67,69 H 7,89 N 4,38

Gef.: C 67,64 H 8,00 N 4,31

IR (Film): 1725/cm (Ester-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,3$ (s; 5H, Ar), $3,7$ (s; 3H, CH_3),
 $3,68$ (s; 3H, CH_3), $3,6$ (s; 2H, ArCH_2)

9-Benzyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-
ethylester (11)

Eine Suspension von 0,24 g (0,01 mol) NaH in 30 ml absol. Dioxan wird unter Stickstoffatmosphäre im Ölbad auf 110°C erhitzt. Zu dieser Mischung werden unter Rühren 3,4 g (0,01 mol) N-Benzylidiester 8 in 50 ml absol. Dioxan zuge-
tropft. Es wird weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der verblei-
bende Rückstand mit einem Gemisch aus 70 ml Eiswasser, 30 ml Essigester und 10 ml Benzol versetzt. Dieses Lösungsmittel-
gemisch wird mit 20proz. HCl auf pH 8 eingestellt und dann mehrmals ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Es ver-
bleibt ein Öl, das im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 2,1 g (70 %)

Sdp. $170^\circ\text{C}/0,4$ Torr (Lit.⁶³) $180^\circ\text{C}/1,0$ Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (301,4)

Ber.: C 71,72 H 7,69 N 4,65

Gef.: C 71,83 H 7,68 N 4,70

IR-Spektrum: s.S.34

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.36

9-Benzoyl-2-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-
ethylester (12)

3,6 g (0,01 mol) des Diesters 2, gelöst in 40 ml absol. THF
werden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre und
Rühren zu einer Suspension von 1,7 g (0,07 mol) NaH in
30 ml absol. THF hinzugefügt. Das Gemisch wird 24 h bei

Raumtemperatur stehengelassen und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Ether, der 5 ml Ethanol enthält, verdünnt. Nach Zugabe von Eis wird mit 4N-HCl auf pH 6 eingestellt und mit einem Gemisch aus Ether/Methylenchlorid extrahiert. Das organische Lösungsmittel wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und danach (i.Vak.) abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird aus CHCl_3 /Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g (79,6 %)

Schmp. 86°C (aus CHCl_3 /Hexan)

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (315,4)

Ber.: C 68,55 H 6,71 N 4,44

Gef.: C 68,68 H 6,76 N 4,48

IR-Spektrum: s.S.34

^1H -NMR-Spektrum: s.S.36

2-Oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäureethylesterhydrochlorid (13·HCl)

3,0 g (0,01 mol) β -Ketoester 17 werden zu der vorhydrierten Mischung aus 100 ml Ethanol, 2,0 g 10proz. Pd/C und 1,5 g 25proz. HCl gegeben. Bei Raumtemperatur und unter Normaldruck wird anschließend bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme (224 ml) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Essigester/Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute 13·HCl: 1,5 g (71 %)

Schmp. 201°C (aus Essigester/Isopropanol;
Lit.⁶³⁾ $194-195^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ (247,7)

Ber.: C 53,34 H 7,33 Cl 14,32 N 5,66

Gef.: C 53,47 H 7,41 Cl 14,20 N 5,67

Base 13

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 13·HCl wird die Base 13 mit einem Ether/Benzolgemisch ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein Öl erhalten, das im Kugelrohr destilliert wird.

Sdp. 130°C/0,1 Torr (Lit.⁶³) 128-130°C/0,1 Torr)

IR (Film): 3420/cm (NH), 1650/cm (Esterchelat),
1615/cm (konj.C=C)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.47

2-Oxo-3-ethoxycarbonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-essigsäureethylester (14)

2,5 g (0,01 mol) β -Ketoester 13 werden in 50 ml absol. Ethanol gelöst und mit 4,0 g gepulvertem wasserfreien Na₂CO₃ versetzt. Unter Rühren werden 1,7 g (0,01 mol) Bromessigester in 5 ml absol. Ethanol zugetropft. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch zur Vervollständigung der Reaktion 4 h auf 70°C erhitzt. Nach Abfiltrieren des Na₂CO₃ wird der überschüssige Alkohol abdestilliert, der alkalisch reagierende Rückstand mit wenig Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 3,0 g (88 %)

Sdp. 144°C/0,2 Torr (Lit.⁶³) 124-126°C/0,03 Torr)

Elementaranalyse: C₁₅H₂₃NO₅ (297,3)

Ber.: C 60,60 H 7,80 N 4,71

Gef.: C 60,70 H 7,81 N 4,90

IR-Spektrum: s.S.49

¹H-NMR-Spektrum: s.S.49

2-Oxo-3-ethoxycarbonyl-9-benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]-
nonan-3-essigsäureethylester (16A)

3,1 g (0,01 mol) β -Ketoester 11 werden in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst und zu einer Suspension aus 0,46 g (0,02 mol) LiNH_2 in 50 ml wasserfreiem Benzol unter Wasserkühlung langsam zugetropft. Nach 16stdg. Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre werden 4,28 g (0,02 mol) Iodessigester in 8 ml absol. DMF in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird 16 h gerührt und anschließend 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Überschuß an LiNH_2 vorsichtig mit verd. NaOH-Lösung zersetzt und die organische Lösungsmittelphase abgetrennt. Nach mehrmaligem Extrahieren mit Benzol werden die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und (i.Vak.) abgezogen. Das zähflüssige hellgelbe Öl wird mit 20 ml 2N-HCl versetzt und 60 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Gemisch mit verd. NaOH alkalisiert und mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,6 g (40 %)

Sdp. $155^\circ\text{C}/0,3$ Torr (Lit.⁶³) $150-155^\circ\text{C}/0,3$ Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (387,5)

Ber.: C 68,20 H 7,54 N 3,61

Gef.: C 68,60 H 7,62 N 3,78

IR (Film): $1730/\text{cm}$ (Ester-CO, Keton-CO)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: s.S.53

2-Oxo-9-benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-essigsäure-
ethylester (17)

a) 3,87 g (0,01 mol) Diester 16 werden zu einer Mischung aus 30 ml Ethanol, 7 ml Wasser und 1,2 g NaOH (Rotuli) gegeben. Bei 100°C Ölbadtemperatur wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen und der Rückstand mit 25proz. HCl sauer gestellt. Nach Zugabe von weiteren 6 ml 25proz. HCl wird 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird (i.Vak.) bis zur Trockne eingengt und mit absolutem Ethanol mehrmals extrahiert. Danach wird die Lösung auf 20 ml eingengt und mit 1,1 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Nach 8stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird der Alkohol weitgehend aus dem Gemisch abgezogen, der Rückstand unter Eiskühlung mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung vorsichtig alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,3 g (41 %)

Sdp. 175°C/0,5 Torr (Lit.⁶³) 163-165°C/0,06 Torr)

Elementaranalyse: C₁₉H₂₅NO₃ (315,4)

Ber.: C 72,36 H 7,99 N 4,44

Gef.: C 72,62 H 8,01 N 4,51

IR (Film): 1730/cm (Ester-CO, Keton-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s, breit; 5H, Ar), 4,1 (q; 2H, CH₂CH₃), 3,9 (s; 2H, ArCH₂), 1,2 (t; 3H, CH₂CH₃)

b) Eine Mischung von 2,3 g (0,01 mol) Keton 18, 4,0 g frisch destilliertem Pyrrolidin und 30 ml wasserfreiem Benzol werden unter Stickstoffatmosphäre 6 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Überschuß an Lösungsmittel abgezogen. Der orange-braune Rückstand wird mit

1,7 g (0,01 mol) Bromessigester in 5 ml wasserfreiem Dioxan versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Zugabe von 5 ml Wasser über Nacht stehen gelassen. Nach dem Alkalisieren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung wird mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0,9 g (30 %)

Die Identität der Produkte nach a) und b) ist durch die Identität ihrer IR-Spektren gesichert.

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (18)

3,0 g (0,01 mol) β -Ketoester 11 werden mit 75 ml 25proz. HCl versetzt und unter Rückfluß 3 h bei einer Ölbadtemperatur von 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die überschüssige HCl abgezogen. Der braune Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und nach dem Alkalisieren mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,5 g (68 %)

Sdp. $140^\circ\text{C}/0,3$ Torr (Lit.⁶³) $120-125^\circ\text{C}/0,05$ Torr)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ (229,3)

Ber.: C 78,57 H 8,35 N 6,11

Gef.: C 78,35 H 8,33 N 6,13

IR (Film): $1720/\text{cm}$ (Keton-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,3$ (s; 5H, Ar), $3,8$ (s; 2H, ArCH_2), $3,1$ (m; 2H, 1,5)

9-Benzoyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (19)

3,0 g (0,01 mol) β -Ketoester 12, 0,58 g (0,01 mol) NaCl, 15 ml DMSO und 0,36 g (0,02 mol) H_2O werden bei einer Ölbadtemperatur von $180^\circ C$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten Etherauszüge werden mehrmals mit Wasser gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein öliges Rückstand, der auf Zugabe von wenig Ligroin durchkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (61 %)

Schmp. $97^\circ C$ (aus Ligroin; Lit.⁶³) $95^\circ C$)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{17}NO_2$ (243,3)

Ber.: C 74,05 H 7,04 N 5,76

Gef.: C 73,81 H 7,10 N 5,83

IR (KBr): $1715/cm$ (Keton-CO), $1625/cm$ (Amid-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,3$ (s; 5H, Ar), 5,1 (m; 1H, 1),
4,2 (m; 1H, 5)

2-Methylcarbonyloxy-9-benzoyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-3-carbonsäureethylester (22)

3,2 g (0,01 mol) β -Ketoester 12 und 1,6 g (0,02 mol) waserfreies Pyridin werden auf $0^\circ C$ abgekühlt. Zu dieser Mischung werden unter weiterer Kühlung 1,2 g (15 mmol) Acetylchlorid langsam zugetropft. Unter Stickstoffatmosphäre wird 12 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Gemisch mehrmals mit Ether extrahiert und anschließend filtriert. Die vereinigten Etherextrakte werden nacheinander mit 1proz. eiskalter NaOH-Lösung, H_2O , verd. H_2SO_4 und H_2O gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Der verbleibende braune Rückstand wird in einem Ether/Hexangemisch gelöst und über eine Säule aus neutralem Al_2O_3 gegeben. Die nach

dem Abziehen des Eluats verbleibenden Kristalle werden aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (75 %)

Schmp. 78°C (aus Hexan)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{23}NO_5$ (357,4)

Ber.: C 67,21 H 6,49 N 3,92

Gef.: C 67,47 H 6,51 N 4,00

IR (KBr): 1765/cm (Ester-CO), 1705/cm (Acetyl-CO)
1630/cm (Amid-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,4 (s; 5H, Ar), 5,1 (m; 1H, 1),
4,2 (q; 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,2 (s, breit;
3H, CH_3), 1,3 (t; 3H, $CH_2\underline{CH_3}$)

2-[(Methoxy)-methoxy]-9-benzoyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-3-carbonsäureethylester (23)

Zu einer auf 5°C abgekühlten Suspension von 0,4 g (18 mmol) NaH in 80 ml wasserfreiem HMPTA wird unter Rühren und Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 4,8 g (15 mmol) 12 in 20 ml wasserfreiem HMPTA zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 5°C abgekühlt und mit 1,5 g (15 mmol) Monochlordimethylether versetzt. Nach weiteren 2 h wird auf 0°C abgekühlt und 25 ml eiskalte gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung sowie 25 ml H_2O zugegeben und mit Petrolether ausgeschüttelt. Die Petroletherauszüge werden mehrmals mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand, der im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 3,4 g (62 %)

Sdp. 165°C/0,2 Torr

Elementaranalyse: $C_{20}H_{25}NO_5$ (359,4)

Ber.: C 66,83 H 7,01 N 3,90

Gef.: C 67,06 H 7,06 N 3,93

IR (Film): 1710/cm (Ester-CO), 1630/cm (Amid-CO)

1H -NMR-Spektrum: s.S.60

9-Azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2)-hydrochlorid (26·HCl)

2,4 g (0,01 mol) Keton 19 werden mit 40 ml 6N-HCl versetzt und unter Rückfluß 6 h bei einer Ölbadtemperatur von 170°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherauszüge werden verworfen. Die salzsaure Lösung wird (i.Vak.) abdestilliert und der verbleibende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 26·HCl: 1,4 g (77 %)

Schmp. 200°C Zers. (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $C_8H_{14}ClNO$ (175,7)

Ber.: C 54,70 H 8,03 Cl 20,18 N 7,98

Gef.: C 54,49 H 7,99 Cl 20,05 N 8,04

Base 26

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 0,5 g 26·HCl wird die Base mit Essigester ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein Öl erhalten, das durch Kugelrohrdestillation gereinigt wird.

Sdp. 120°C/0,3 Torr

IR (Film): 3330/cm (NH), 1715/cm (Keton-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): 3,4 (m; 2H, 1,5), 2,2 (s; 1H, NH)

9-(β -Hydroxyethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2) (27)

1,4 g (0,01 mol) Aminoketon 26 werden in 20 ml absol. Ethanol gelöst und unter Kühlung und Stickstoffatmosphäre mit 1,3 g (0,03 mol) Ethylenoxid in 10 ml absol. Ethanol versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei 4°C und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 1,0 g (56 %)

Sdp. 135°C/0,5 Torr

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇NO₂ (183,3)

Ber.: C 65,55 H 9,35 N 7,64

Gef.: C 64,45 H 8,90 N 7,31

IR (Film): 3300/cm (OH), 1715/cm (Keton-CO)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.67

N-(β -Hydroxyethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (28)

Das Gemisch von 128,0 g (1 mol) 2-Ethoxy-2,3-dihydro- γ -pyran, 350 ml H₂O und 13 ml konz. HCl wird 1 h bei Raumtemperatur bis zur klaren Lösung turbiniert. Anschließend versetzt man mit einer Lösung aus 146 g (1 mol) Acetondicarbonsäure, 61 g (1 mol) Ethanolamin und 65 g Natriumacetat (Trihydrat) in 1250 ml H₂O. Die Mischung wird mit verd. HCl auf pH 3,5 eingestellt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Darauf wird mit konz. NaOH alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert (Soxhlet). Der Lösungsmittelauszug wird über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 91 g (49 %)

Sdp. 102°C/0,02 Torr

Schmp. 49°C (nach Destillation)

IR (Film): 3400/cm (OH), 1710/cm (Keton-CO)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.69

Hydrobromid von 28

0,9 g 28 werden mit 2 ml Bromwasserstoffsäure (48proz. wäßrig) versetzt. Nach Abdestillieren der überschüssigen Säure verbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Ethanol umkristallisiert wird.

Schmp. 175°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₈BrNO₂ (264,2)

Ber.: C 45,46 H 6,88 Br 30,25 N 5,33

Gef.: C 44,26 H 6,63 Br 31,37 N 5,30

N-(β-Bromethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (29)

Zu 1,8 g (0,01 mol) Aminoketon 28 in 20 ml absol. Benzol werden unter Rühren und Kühlung innerhalb 1 h 8,1 g (0,01 mol) Phosphortribromid zugetropft. Es wird bei 110°C Ölbadtemperatur 6 h erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man 10 ml H₂O hinzu und extrahiert damit das organische Lösungsmittel. Das Filtrat der wäßrigen Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit CDCl₃ mehrmals ausgeschüttelt. Die Lösungsmittelauszüge werden über Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,6 g (63 %)

Sdp. 121°C/0,2 Torr

IR (Film): 1715/cm (Keton-CO)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.73

Hydrobromid von 29

0,5 g 29 werden mit 1,5 ml Bromwasserstoffsäure (48proz. wäßrig) versetzt. Nach Abdestillieren der überschüssigen

Säure verbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird.

Schmp. 208° (aus Methanol)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{17}Br_2NO$ (327,1)

Ber.: C 36,72 H 5,24 Br 48,86 N 4,28

Gef.: C 36,43 H 5,16 Br 49,10 N 4,37

9-Azatricyclo[6.3.0.0^{4,9}]undecanon-(2) (30)

Zu einer Lösung von 1,6 g (5 mmol) 29·HBr in 10 ml THF werden in einer Portion 0,7 g Kalium-tert-butylat gegeben. Es wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden nacheinander jeweils 5 ml H_2O , Ether und Benzol zugegeben. Die organische Phase wird mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0,4 g (40 %)

Sdp. $120^{\circ}C/0,2$ Torr

Schmp. $22^{\circ}C$ (nach Destillation)

IR (Film): 1715/cm (Keton-CO)

Hydrochlorid von 30

0,2 g des Ketons 30 werden in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. $212^{\circ}C$ (aus Isopropanol)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{16}ClNO$ (201,7)

Ber.: C 59,55 H 7,99 Cl 17,58 N 6,95

Gef.: C 59,25 H 7,91 Cl 17,31 N 7,19

N-(β -Bromethyl)-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(2)-hydrobromid
(31·HBr)
1,8 g (0,01 mol) Aminoketon 27 werden nach dem für 29 angegebenen Verfahren umgesetzt. Das Filtrat der wäßrigen Phase wird zur Trockne eingedampft und anschließend der verbleibende Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,7 g (52 %)

Schmp. 221°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇Br₂NO (327,1)

Ber.: C 36,72 H 5,24 Br 48,86 N 4,28

Gef.: C 36,51 H 5,13 Br 48,51 N 4,39

IR (KBr): 1735/cm (Keton-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,9 (t; 2H, NCH₂)

8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanon-(2) (32)

0,6 g (2 mmol) 31·HBr werden nach dem für 30 angegebenen Verfahren umgesetzt.

Ausbeute: 0,2 g (50 %)

Sdp. 125°C/0,5 Torr

¹H-NMR-Spektrum: s.S.77

Hydrochlorid von 32

0,15 g der Base 32 werden mit wenig Methanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

Schmp. 220°C Zers. (aus Methanol/Aceton)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₆ClNO (201,7)

Ber.: C 59,55 H 7,99 Cl 17,58 N 6,95

Gef.: C 59,33 H 7,79 Cl 17,67 N 7,03

IR (KBr): 1730/cm (Keton-CO)

Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (34)

83,6 g (0,5 mol) 33 werden 48 h mit 200 ml (2 mol) Thionylchlorid erhitzt. Anschließend wird der Überschuß an Thionylchlorid abdestilliert, der ölige Rückstand in 100 ml Tetramethan gelöst und tropfenweise mit 50 ml Methanol versetzt. Das Gemisch wird 24 h bei 50-60°C gerührt. Der Ester fällt beim Abkühlen aus und wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 105 g (89 %)

Schmp. 125°C (aus Methanol; Lit.¹⁸²) 124-125°C)

Elementaranalyse: $C_9H_9NO_4$ (195,2)

Ber.: C 55,38 H 4,65 N 7,18

Gef.: C 55,56 H 4,72 N 7,22

IR (KBr): 1735/cm (Ester-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4,1$ (s; 3H, CH_3), 4,1 (s; 3H, CH_3)

Piperidin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (35)

19,5 g (0,1 mol) 34 werden in 35 ml Eisessig gelöst und mit 0,2 g PtO_2 unter Normaldruck bei Raumtemperatur bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Eisessig wird (i.Vak.) abdestilliert. Anschließend wird der ölige Rückstand mit dem gleichen Vol. H_2O versetzt, unter Eiskühlung mit 20proz. NaOH-Lösung alkalisiert und mit Benzol mehrmals extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Xylol umkristallisiert.

Ausbeute: 15 g (75 %)

Schmp. 93°C (aus Xylol; Lit.¹⁸²) 93°C)

Piperidin-cis-2,6-dimethanol (36)

a) 19,5 g (0,1 mol) 34 werden mit 150 ml Methanol gelöst und über 5 g RANEY-Nickel W-2 bei 80°C und 200 at 7 h lang hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 10,0 g (75 %)

Schmp. 130°C (aus Essigester; Lit.¹⁸²⁾ 128-130°C)

IR (KBr): 3310 und 3070/cm, (OH und NH)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.84

Hydrochlorid von 36

1,0 g der Base 36 werden in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

Schmp. 183°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₇H₁₆ClNO₂ (181,7)

Ber.: C 46,28 H 8,87 Cl 19,52 N 7,71

Gef.: C 46,23 H 8,93 Cl 19,61 N 7,76

b) 20,1 g (0,1 mol) Diester 35 werden in 250 ml absol. Ether gelöst und innerhalb 1 h zu einer Suspension aus 4,0 g (0,1 mol) LiAlH₄ in 100 ml absol. Ether getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Komplex unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 4 ml H₂O, 8 ml 15proz. NaOH-Lösung und 16 ml H₂O zersetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und 3 mal mit 50 ml Ether ausgekocht. Nach dem Trocknen der Etherauszüge über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 10,2 g (71 %)

N-Benzyl-piperidin-cis-2,6-dimethanol (37)

1,5 g (0,01 mol) 36 werden in 20 ml absol. Ethanol gelöst und mit 2 g getrocknetem und fein gepulverten Na_2CO_3 versetzt. Unter Stickstoffatmosphäre werden langsam 1,7 g (0,01 mol) Benzylbromid, gelöst in 10 ml absol. Ethanol, unter ständigem Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Na_2CO_3 wird der überschüssige Alkohol abgezogen, der alkalisch reagierende Rückstand mit wenig H_2O versetzt und mit Ether mehrmals extrahiert. Nach dem Trocknen der Etherauszüge über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 14,0 g (59 %)

Sdp. $200^\circ\text{C}/2$ Torr (Lit.¹⁸³) $169-173^\circ\text{C}/0,5$ Torr)

Schmp. 62°C (nach Destillation)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (235,3)

Ber.: C 71,45 H 8,99 N 5,96

Gef.: C 71,37 H 8,93 N 5,99

IR (Film): $3370/\text{cm}$ (OH), $1600/\text{cm}$ (C=C)

^1H -NMR-Spektrum: s.S.85

cis-2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidin-hydrochlorid (38·HCl)

1,8 g (0,01 mol) 36·HCl in 20 ml CHCl_3 werden mit 10 ml Thionylchlorid versetzt und im Ölbad 2 h auf 70°C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 38·HCl: 1,6 g (72 %)

Schmp. 260°C (aus Ethanol; Lit.¹⁸¹) $259-260^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}$ (218,5)

Ber.: C 38,48 H 6,45 Cl 48,66 N 6,41

Gef.: C 38,68 H 6,51 Cl 48,36 N 6,50

Base 38

Aus einer alkalisierten wäßrigen Lösung von 38·HCl wird die Base mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung wird ein gelbes Öl erhalten, das im Kugelrohr destilliert wird.

Sdp. $77^\circ\text{C}/0,5$ Torr (Lit.¹⁸¹) $75\text{--}77^\circ\text{C}/0,5$ Torr)

IR (Film): $3330/\text{cm}$ (NH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3,5$ (d; 2H, CH_2Cl), $3,43$ (d; 2H, CH_2Cl),
 $2,8$ (m; 2H, $2,6$), $2,5$ (s; 1H, NH)

cis-2,6-Bis-(chlormethyl)-piperidin-1-carbonsäure-
ethylester (39)

1,8 g (0,01 mol) 38 werden mit 1,1 g (0,01 mol) Chlorameisensäureethylester und 10 ml Triethylamin bei einer Ölbadtemperatur von 130°C 2 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit verd. HCl auf pH 2 eingestellt und mit Ether mehrmals ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Der kristalline Rückstand ist sofort analysenrein.

Ausbeute: 125 mg (5 %)

Schmp. 195°C Zers.

Elementaranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (254,2)

Ber.: C 47,26 H 6,74 Cl 27,90 N 5,52

Gef.: C 47,51 H 6,82 Cl 27,60 N 5,61

IR (KBr): $1690/\text{cm}$ (Urethan-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,2$ (q; 2H, CH_2CH_3), $3,5$ (d; 2H, CH_2Cl),
 $3,4$ (d; 2H, CH_2Cl), $1,3$ (t; 3H, CH_2CH_3)

1-p-Toluolsulfonyl-piperidin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (40)

3,6 g (18 mmol) 35 werden in 15 ml Pyridin gelöst und auf

0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird langsam eine Lösung von 4,8 g (25 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml Pyridin zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei 0°C und anschließend 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das überschüssige Pyridin bei 30°C (i.Vak.) entfernt. Der Rückstand wird mit wenig Eiswasser zersetzt und mit CHCl_3 mehrmals extrahiert. Anschließend wird die organische Phase nacheinander mit 0,5N-HCl und H_2O gewaschen, das Lösungsmittel über Na_2SO_4 getrocknet und (i.Vak.) abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 3,8 g (59 %)

Schmp. 124°C (aus Ligroin)

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ (355,4)

Ber.: C 54,06 H 5,96 N 3,94

Gef.: C 54,07 H 5,96 N 3,97

IR (KBr): 1725/cm (Ester-CO)

^1H -NMR-Spektrum: s.S.92

1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(hydroxymethyl)-piperidin (41)

3,55 g (0,01 mol) Diester 40 werden in 50 ml absol. THF gelöst und innerhalb von 90 min zu einer Suspension von 0,5 g (0,01 mol) LiAlH_4 in 50 ml THF bei 0°C zugetropft. Die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und dann unter Eiskühlung mit 0,5 ml H_2O , 1 ml 15proz. NaOH-Lösung und 2 ml H_2O zersetzt. Der körnige Niederschlag wird abgesaugt und 3 ml mit THF ausgekocht. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (64 %)

Schmp. 122°C (aus Essigester)

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO_4S$ (299,4)

Ber.: C 56,17 H 7,07 N 4,68

Gef.: C 56,05 H 7,08 N 4,71

IR (KBr): 3320/cm (OH)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,5 (q; 4H, Ar), 4,2 (m; 2H, 2,6),
3,7 (d; 2H, $\underline{CH_2OH}$), 3,7 (d; 2H, $\underline{CH_2OH}$),
3,3 (s; 1H, OH), 3,3 (s; 1H, OH),
2,4 (s; 3H, $Ar\text{CH}_3$).

1-p-Toluolsulfonyl-2,6-bis-(chlormethyl)-piperidin (42)

3,0 g (10 mmol) 41 werden in 3,3 g (29 mmol) Thionylchlorid gelöst. Die unter Entweichen von Chlorwasserstoffgas erhaltene klare Lösung wird langsam unter Rückfluß erhitzt. Zwischen 90 und 95°C beginnt lebhaftes SO_2 -Entwickeln. Man erhitzt das Ölbad langsam weiter bis auf 130°C und hält 1 h bei dieser Temperatur. Nach Abdestillieren des Thionylchloridüberschusses wird der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 1,2 g (35 %)

Sdp. 200°C/0,04 Torr

Elementaranalyse: $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2S$ (336,3)

Ber.: C 50,01 H 5,69 Cl 21,08 N 4,17

Gef.: C 50,13 H 5,74 Cl 21,00 N 4,21

1H -NMR-Spektrum: s.S.94

9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-3 (44)

73,0 g (0,5 mol) Acetondicarbonsäure werden nach dem für 28 angegebenen Verfahren mit 135 ml 20proz. (0,5 mol) Ammoniumchloridlösung umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls analog 28.

Ausbeute: 54,6 g (40 %)

Sdp. 78°C/0,1 Torr (Lit.⁷⁹) 68°C/0,05 Torr)

Schmp. 103°C (nach Destillation; Lit.⁷⁹) 102-104°C)

Elementaranalyse: $C_8H_{13}NO$ (139,2)

Ber.: C 69,04 H 9,41 N 10,06

Gef.: C 68,86 H 9,46 N 10,00

IR (Film): 3400 und 3310/cm (NH), 1710/cm (Keton-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,6 (m; 2H, 1,5), 2,2 (s; 1H, NH)

9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (45)

73,0 g (0,5 mol) Acetondicarbonsäure werden nach dem für 28 angegebenen Verfahren mit 14,5 g (0,5 mol) Methylamin umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls analog 28.

Ausbeute: 26 g (41 %)

Schmp. 64°C (aus Ether/Petrolether; Lit.⁷⁸) 64°C)

Elementaranalyse: $(C_9H_{15}NO)_2 \cdot H_2O$ (153,2)

Ber.: C 66,63 H 9,94 N 8,63

Gef.: C 66,88 H 10,09 N 8,77

IR (KBr): 1710/cm (Keton-CO)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,6 (s; 3H, CH_3)

9-Acetyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (46)

6,3 g (45 mmol) 44 werden mit 4,7 g (46 mmol) Acetanhydrid versetzt. Man kühlt zuerst durch Einstellen in Eiswasser und erwärmt nach Abklingen der Reaktion noch 1 h auf dem Wasserbad bei 70°C. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und durch Zugabe von wenig eiskaltem Ether die Hauptmenge von 46 abgeschieden. Man kristallisiert aus Ligroin um.

Ausbeute: 5,1 g (62 %)

Schmp. 115°C (aus Ligroin; Lit.²²⁾ 115°C)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₅NO₂ (181,2)

Ber.: C 66,27 H 8,34 N 7,73

Gef.: C 65,99 H 8,21 N 7,87

IR (KBr): 1710/cm (Keton-CO), 1625/cm (Amid-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,2 (s; 3H, CH₃)

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (47)

73,0 g (0,5 mol) Acetondicarbonsäure werden nach dem für 28 angegebenen Verfahren mit 53,5 g (0,5 mol) Benzylamin umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls analog 28.

Ausbeute: 70 g (62 %)

Sdp. 168°C/0,2 Torr (Lit.²²⁴) 165-169°C/0,2 Torr)

Schmp. 72°C (aus Methanol; Lit.²²⁴) 70-73°C)

Elementaranalyse: C₁₅H₁₉NO (229,3)

Ber.: C 78,56 H 8,35 N 6,11

Gef.: C 78,29 H 8,28 N 6,08

IR (KBr): 1690/cm (Keton-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s; 5H, Ar), 3,9 (s; 2H, ArCH₂),
3,3 (m; 2H, 1,5)

9-Benzoyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (48)

4,2 g (0,03 mol) 44 werden mit 14,1 g (0,1 mol) Benzoylchlorid und 50 ml 15proz. NaOH-Lösung geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden ist. Das Gemisch wird mit Benzol extrahiert, der Benzolauszug über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 5,9 g (80 %)

Schmp. 101°C (aus Ligroin; Lit.²²⁾ 101°C)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (243,3)

Ber.: C 74,05 H 7,05 N 5,75

Gef.: C 73,97 N 7,10 N 5,78

IR (KBr): $1705/\text{cm}$ (Keton-CO), $1620/\text{cm}$ (Amid-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,3$ (s; 5H, Ar)

9-p-Toluolsulfonyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanon-(3) (49)

4,2 g (0,03 mol) 44, gelöst in 150 ml absol. Benzol werden mit 3,4 g (0,03 mol) DABCO in 50 ml absol. Benzol versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 6,7 g (35 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 ml absol. Benzol langsam zugetropft. Es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mehrmals mit heißem Benzol extrahiert. Der Rückstand, der nach Entfernen des organischen Lösungsmittels verbleibt, wird mit 200 ml Ether ausgeschüttelt. Der Ether wird verworfen. Die verbleibenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,8 g (55 %)

Schmp. 141°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (293,4)

Ber.: C 61,41 H 6,53 N 4,77

Gef.: C 61,64 H 6,60 N 4,82

IR (KBr): $1710/\text{cm}$ (Keton-CO)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,5$ (q; 4H, Ar), $4,5$ (m; 2H, 1,5),
 $2,4$ (s; 3H, CH_3)

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanol-(3 α) (50)

Zu einer Lösung von 3,5 g (0,07 mol) LiAlH_4 in 500 ml absol. Ether läßt man langsam 57,3 g 47, gelöst in 100 ml Ether, zutropfen. Es wird zunächst 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 75 ml H_2O zersetzt. Bis zur völligen Auflösung des ausgefallenen Niederschlags gibt man sodann verd. NaOH-Lösung hinzu. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ether ausgekocht. Das organische Lösungsmittel wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Ethers verbleibt ein öliges Rückstand, der im Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 2,4 g (66 %)

Sdp. $168^\circ\text{C}/0,3$ Torr (Lit.²²⁴) $157-162^\circ\text{C}/0,2$ Torr)

Schmp. 68°C (aus Petrolether; Lit.²²⁴) $68-69^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$ (231,3)

Ber.: C 77,88 H 9,15 N 6,05

Gef.: C 77,60 H 9,02 N 6,11

IR (KBr): $3290/\text{cm}$ (OH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,3 (s; 5H, Ar), 4,3 (m; 1H, 3),
3,8 (s; 2H, ArCH_2), 3,0 (m; 2H, 1,5),
1,6 (s; 1H, OH)

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonanol-(3 β) (51)

46,0 g (2 mol) Natrium werden über 5 h in kleinen Stücken zu einer kochenden Lösung von 45,8 g (0,2 mol) 47 in 200 ml Isoamylalkohol gegeben. Das Gemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig 100 ml H_2O zuge tropft. Das Gemisch wird (i.Vak.) auf 50 ml eingeeengt. Nach Zugabe von weiteren 50 ml H_2O wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Das organische Lösungsmittel wird über Na_2SO_4 getrocknet und dann (i.Vak.) entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 28 g (61 %)

Sdp. 190°C/0,4 Torr (Lit.¹⁸³) 186-194°C/0,4 Torr)

Elementaranalyse: C₁₅H₂₁NO (231,3)

Ber.: C 77,88 H 9,15 N 6,05

Gef.: C 78,14 H 9,22 N 6,03

IR (Film): 3330/cm (OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s; 5H, Ar), 4,4 (m; 1H, 3),
3,8 (s; 2H, ArCH₂), 3,0 (m; 2H, 1,5),
2,6 (s; 1H, OH)

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonen-(2) (52)

3,7 g (16 mmol) 50 werden in 50 ml Bromwasserstoffsäure (48proz. wäβrig) und 2 g Phenol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein öliges Rückstand, der durch Kugelrohrdestillation gereinigt wird.

Ausbeute: 1,7 g (50 %)

Sdp. 120°C/0,5 Torr

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s; 5H, Ar), 5,9 (m; 2H, HC=CH),
3,7 (s; 2H, ArCH₂)

Hydrochlorid von 52

0,5 g der Base 52 werden in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 178°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: C₁₅H₂₀ClN (249,8)

Ber.: C 72,13 H 8,07 Cl 14,19 N 5,61

Gef.: C 71,84 H 7,97 Cl 14,04 N 5,70

3-Methylcarbonyloxy-9-benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-
hydrochlorid (53·HCl)

Eine Lösung von 10 ml Bromwasserstoffsäure (48proz. wäβrig) in 10 ml Eisessig wird zu einer eiskalten Lösung von 2,3 g (0,01 mol) 50 in 20 ml Eisessig gegeben. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit Eiswasser verdünnt, mit verd. NaOH-Lösung alkalisiert und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die nach dem Abziehen des organischen Lösungsmittels verbleibende ölige Base wird in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 53·HCl: 1,4 g (45 %)

Schmp. 198°C (aus Ethanol)

Elementaranalyse: C₁₇H₂₄ClNO₂ (309,8)

Ber.: C 65,90 H 7,81 Cl 11,44 N 4,52

Gef.: C 65,69 H 7,85 Cl 11,51 N 4,59

IR (KBr): 1725/cm (Ester-CO)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s; 5H, Ar), 5,2 (m; 1H, 1),
3,7 (s; 2H, ArCH₂), 3,0 (m; 2H, 1,5),
2,0 (s; 3H, CH₃)

9-Benzyl-3α-chlor-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (54)

Zu 3,0 g (13 mmol) 50, gelöst in 50 ml absol. CHCl₃ werden tropfenweise unter Rühren und Argonatmosphäre 12,5 g Methansulfonsäurechlorid in 25 ml absol. CHCl₃ bei -10 bis -20°C zugegeben und daran anschließend ebenfalls tropfenweise 13 g Collidin. Das Gemisch wird 2 Tage lang bei 4°C und 1 Tag bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach wird auf 0°C abgekühlt, 15 ml Eiswasser zugegeben, mit festem K₂CO₃ vorsichtig alkalisiert und die entstandene braunschwarze Gallerte abgutscht. Die wäβrige Phase wird mit Na₂SO₄ gebunden und das Lösungsmittel unter 40°C abgezogen. Der schwarze flüssige Rückstand wird mit Ether verdünnt und über eine Säule aus

neutralem Al_2O_3 gegeben. Das im Eluat enthaltene Collidin wird bei $90^\circ\text{C}/0,3$ Torr abdestilliert. Der braune Rückstand wird in Ether gelöst und erneut über eine Säule aus neutralem Al_2O_3 gegeben. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0,9 g (27 %)

Sdp. $140^\circ\text{C}/0,3$ Torr

^1H -NMR-Spektrum: s.S.122

Hydrochlorid von 54

0,5 g der Base 54 werden in wenig Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol/Essigester umkristallisiert.

Schmp. 173°C (aus Methanol/Essigester)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}$ (286,2)

Ber.: C 62,94 H 7,40 Cl 24,77 N 4,89

Gef.: C 63,24 H 7,55 Cl 24,58 N 4,95

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-nitril (55)

4,0 g (16 mmol) 54 werden portionsweise zu einer auf 90°C erwärmten Lösung von 1,5 g (30 mmol) Natriumcyanid in 30 ml DMSO gegeben. Die Mischung wird 1 h bei 90°C und dann 1 h bei 140°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 100 ml H_2O versetzt und jeweils 3 mal mit Benzol und Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel (i.Vak.) entfernt und der flüssige Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 2,5 g (66 %)

Sdp. $100^\circ\text{C}/0,2$ Torr

Schmp. 63°C (aus Hexan)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{20}N_2$ (240,4)

Ber.: C 79,96 H 8,39 N 11,65

Gef.: C 79,84 H 8,25 N 11,73

IR (Film): 2240/cm ($C\equiv N$)

1H -NMR-Spektrum: s.S.125

9-Benzyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (56)

4,8 g (0,02 mol) 55 werden in 40 ml absol. Methanol gelöst. In diese Mischung wird unter Sättigung 2 h lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Stehen über Nacht wird mit 0,5 ml H_2O versetzt. Nach weiteren 48 h wird der Alkohol abgezogen, der Rückstand in wenig Eiswasser aufgenommen und mit 15proz. NaOH-Lösung alkalisiert. Anschließend wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und das verbleibende Öl im Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 4,0 g (73 %)

Sdp. 135°C/0,3 Torr

Elementaranalyse: $C_{17}H_{23}NO_2$ (273,4)

Ber.: C 74,69 H 8,48 N 5,12

Gef.: C 74,95 H 8,37 N 5,20

IR (Film): 1730/cm (Ester-CO)

1H -NMR-Spektrum: s.S.125

9-Azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (57)

2,7 g (0,01 mol) 56 werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 2 g Pd/C (10proz.) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck debenzyliert. Nach 5 min ist die berechnete Wasserstoffmenge von 224 ml aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das verbleibende Öl wird anschließend durch Kugelpfhrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g (79 %)

Sdp. 110°C/0,4 Torr

IR (Film): 3400 und 3320/cm (NH), 1730/cm (Ester-CO)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.128

Hydrochlorid von 57

0,2 g der Base 57 werden in wenig Methanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 204°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₈ClNO₂ (210,7)

Ber.: C 54,67 H 8,26 Cl 16,14 N 6,37

Gef.: C 54,95 H 8,06 Cl 16,09 N 6,54

9-Methoxycarbonylmethyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuremethylester (58)

2,1 g (0,01 mol) 57 werden in 40 ml absol. Methanol gelöst und mit 2 g gepulvertem wasserfreiem Na₂CO₃ versetzt. Unter Rühren und Stickstoffatmosphäre werden 1,5 g (0,01 mol) Bromessigsäuremethylester in 5 ml absol. Methanol zugegeben. Die weitere Umsetzung sowie Aufarbeitung erfolgt analog 14.

Ausbeute: 1,7 g (65 %)

Sdp. 145°C/0,3 Torr

IR (Film): 1740/cm (breit, Ester-CO)

¹H-NMR-Spektrum: s.S.128

Hydrochlorid von 58

0,2 g der Base 58 werden in wenig Methanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 169°C (aus Methanol)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{22}ClNO_4$ (291,8)

Ber.: C 53,52 H 7,60 Cl 12,15 N 4,80

Gef.: C 53,42 H 7,62 Cl 12,38 N 4,92

8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanon-(10) (60)

2,4 g klein geschnittenes und von den Krusten befreites Kalium (0,06 g-Atome) werden in 30 ml absol. Toluol langsam unter Rühren mit 3,6 ml absol. Ethanol versetzt. Wenn sich die zunächst lebhafteste Reaktion verlangsamt, erwärmt man unter fortwährendem Rühren, bis das Kalium zu schmelzen beginnt. Gegen Ende der Reaktion werden weitere 1,2 ml Ethanol hinzugegeben. Danach erhitzt man noch 30 min zum Sieden, bis alles Kalium gelöst ist. Darauf tauscht man den Rückflußkühler gegen eine kleine Kolonne aus und destilliert überschüssiges Ethanol im Gemisch mit Toluol ab, bis der Sdp. reinen Toluols erreicht ist. Dabei wird durch Zutropfen von absol. Toluol die Flüssigkeitsmenge im Reaktionskolben konstant gehalten.

In die so bereitete Kaliummethylet-Suspension tropft man bei Siedetemperatur die Lösung von 5,1 g (0,02 mol) 58 in 40 ml absol. Toluol innerhalb 1 h ein und erhitzt weitere 6 h unter Rückfluß. Sodann versetzt man die abgekühlte Mischung vorsichtig mit 60 ml 5N-HCl, rührt noch 15 min und trennt darauf die Toluolschicht ab. Sie wird 2 mal mit je 60 ml 5N-HCl extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen, von denen eine Probe sich mit $FeCl_3$ -Lösung violettrot färbt, werden 18 h unter Rückfluß gekocht; nach dieser Zeit fällt die Enolreaktion mit $FeCl_3$ -Lösung negativ aus. Man dampft zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 150 ml absol. Ethanol auf. Von den anorganischen Salzen wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 15 ml H_2O gelöst, mit 10 g eiskalter 40proz. KOH-Lösung alkalisiert und 3 mal mit je 60 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Ethers verbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus Ligroin umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,6 g (51 %)

Schmp. 86°C (aus Ligroin)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{15}NO$ (165,2)

Ber.: C 72,69 H 9,15 N 8,48

Gef.: C 72,47 H 9,07 N 8,63

IR (KBr): 1730/cm (Keton-CO)

1H -NMR-Spektrum: s.S.131

8-Azatricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecanol-(10) (61)

0,8 g (5 mmol) 60 werden in 20 ml absol. Ethanol gelöst und mit 0,3 g (7 mmol) $NaBH_4$ versetzt. Nach Abklingen der anfangs lebhaften Reaktion erhitzt man 3 h unter Rückfluß und zieht dann das Lösungsmittel bis zur Trockne ab. Der Rückstand wird in 5 ml H_2O aufgenommen und mehrmals mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten $CHCl_3$ -Auszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen. Der verbleibende weiße Rückstand wird aus $CHCl_3$ /Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g (75 %)

Schmp. 149°C (aus $CHCl_3$ /Ether)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{17}NO$ (167,3)

Ber.: C 71,81 H 10,25 N 8,38

Gef.: C 71,52 H 10,09 N 8,31

IR (KBr): 3110/cm (OH)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,9 (s; 1H, OH)

Lebenslauf

Am 30. August 1945 wurde ich als Sohn der Eheleute Erich und Ursula Langer in Borna/Leipzig geboren.

Im April 1952 wurde ich in die Betzenhausener Schule in Freiburg eingeschult. Vom April 1956 an besuchte ich das Kepler-Gymnasium in Freiburg, wo ich im Februar 1965 das Abitur bestand.

Zum 1. April 1965 wurde ich für 2 Jahre zur Bundeswehr eingezogen. Ab September 1967 war ich 2 Jahre lang als Apothekerpraktikant in der Loretto-Apotheke in Freiburg tätig. Die pharmazeutische Vorprüfung legte ich im September 1969 in Freiburg ab. Nach einer weiteren halbjährigen Tätigkeit in meiner Lehrapotheke nahm ich im Sommersemester 1970 das Pharmaziestudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg auf, das ich am 4. April 1973 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung beendete. Am 24. April 1973 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Am 17. Mai 1973 heiratete ich Annegreet Zais.

Im Juni 1973 begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider am Pharmazeutischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg mit der vorliegenden Dissertation, wobei ich zunächst als wissenschaftliche Hilfskraft tätig war. Seit Oktober 1976 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter am gleichen Institut beschäftigt.

